

УДК 616.248:577.353.6]616-08

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-137-151

РЕЦЕПТОРЫ ГОРЬКОГО ВКУСА TAS2R КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МИШЕНИ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А.В.Конев

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

РЕЗЮМЕ. В обзоре обобщены современные данные о роли эктопических рецепторов горького вкуса (TAS2R) в патогенезе бронхиальной астмы (БА) в контексте персонализированного подхода к терапии. TAS2R, экспрессируемые в эпителии дыхательных путей, гладкой мускулатуре и иммунокомпетентных клетках, участвуют в ключевых звеньях воспалительного процесса и регуляции бронхального тонуса. Активация TAS2R приводит к релаксации гладкой мускулатуры дыхательных путей через сигнальные каскады, независимые от β_2 -адренорецепторов и цАМФ, что обеспечивает эффективность в условиях сниженной чувствительности к β_2 -агонистам. В T2-высоком эндотипе БА TAS2R подавляют интерлейкины (ИЛ)-4, ИЛ-5, ИЛ-13, снижая эозинофильное воспаление и дегрануляцию тучных клеток. В не-T2-вариантах БА рецепторы ингибируют провоспалительные медиаторы (ИЛ-17, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α), уменьшают активность нейтрофилов и макрофагов. TAS2R рассматриваются как перспективные фармакологические мишени, особенно в трудно контролируемых формах астмы, резистентных к ингаляционным глюкокортикостероидам. В научной литературе упоминаются исследования препаратов, которые обладают агонистической активностью в отношении TAS2R, и ведутся поиски эндогенных агонистов рецепторов. Представленный материал подчёркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на уточнение молекулярных механизмов действия TAS2R, перспективы применения TAS2R-ориентированной терапии при различных эндотипах БА, оценку клинической эффективности и безопасности терапевтических агентов, направленных на персонализацию лечения БА на основе изучения генетических и функциональных особенностей этих рецепторов.

Ключевые слова: TAS2R, бронхиальная астма, гладкомышечные клетки дыхательных путей, иммуномодуляция, эпителиальный барьер, цитокины, персонализированная терапия.

BITTER TASTE RECEPTORS TAS2R AS PROMISING TARGETS IN PERSONALISED THERAPY OF ASTHMA

A.V.Konev

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

SUMMARY. This review summarises current data on the role of ectopic bitter-taste receptors (TAS2R) in the pathogenesis of asthma within a personalised-therapy framework. TAS2R expressed in airway epithelium, airway smooth-muscle cells and immunocompetent cells participate in key inflammatory pathways and regulate bronchial tone. Receptor activation induces airway smooth-muscle relaxation through signalling cascades that are independent of β_2 -adrenergic receptors and cAMP, maintaining efficacy when β_2 -agonist sensitivity is reduced. In the T2-high endotype, TAS2R suppress IL-4, IL-5 and IL-13, thereby attenuating eosinophilic inflammation and mast-cell degranulation. In non-T2 asthma, TAS2R inhibit pro-inflammatory mediators (IL-17, IL-8/CXCL8, TNF- α) and curb neutrophil and macrophage activity. Consequently, TAS2R are viewed as promising pharmacological targets, particularly for difficult-to-control asthma resistant to inhaled glucocorticosteroids. The literature already cites compounds with TAS2R-agonist activity, and the search for

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: andrkonev@vk.com

Для цитирования:

Конев А.В. Рецепторы горького вкуса TAS2R как перспективные мишени в персонализированной терапии бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.137–151. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-137-151

For citation:

Konev A.V. Bitter taste receptors TAS2R as promising targets in personalised therapy of asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):137–151 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-137-151

novel endogenous agonists is ongoing. The evidence underscores the need for further studies to clarify TAS2R molecular mechanisms, evaluate TAS2R-oriented therapy across asthma endotypes, and assess the clinical efficacy and safety of agents designed to personalise treatment based on the genetic and functional characteristics of these receptors.

Key words: TAS2R, asthma, airway smooth-muscle cells, immunomodulation, epithelial barrier, cytokines, personalised therapy.

От клинических фенотипов к иммунологическим эндотипам: эволюция понимания гетерогенности бронхиальной астмы

Бронхиальная астма (БА) представляет собой одно из наиболее распространённых хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, встречающееся в различных возрастных группах, включая как детское, так и взрослое население. На сегодняшний день БА рассматривается как гетерогенное заболевание, характеризующееся разнообразием клинических фенотипов и патофизиологических механизмов [1]. Пусковыми факторами его обострения, как правило, выступают различные внешние и внутренние триггеры, включая воздействие аллергенов, психоэмоциональный стресс, физическую нагрузку, а также влияние загрязняющих веществ природного, техногенного и бытового происхождения [2]. Указанные триггеры индуцируют каскад воспалительных реакций, степень выраженности и характер которых определяются индивидуальной предрасположенностью пациента и типом иммунного ответа.

Помимо типичных респираторных проявлений, значительная часть пациентов с БА испытывают системные симптомы, выражающиеся в ограничении физической активности, повышенной утомляемости и общем снижении качества жизни [3]. Следует отметить, что эти жалобы нередко коррелируют с тяжёлым течением заболевания либо его неконтролируемыми формами, и тем самым служат дополнительными маркерами неблагоприятного прогноза.

Гетерогенность БА легла в основу концепции фенотипирования заболевания, в рамках которой была принята попытка систематизировать пациентов по совокупности клинических и функциональных характеристик, а также клеточно-молекулярных механизмов, лежащих в основе формирования и течения БА. Наиболее близко к современному пониманию фенотипов БА приблизился Г.Б. Федосеев, который в 1982 г. представил 10 клиничко-патогенетических вариантов БА [4]. В настоящее время предлагается классификация, включающая шесть фенотипов [1]: (1) аллергическая БА; (2) неаллергическая форма; (3) БА с поздним дебютом; (4) БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей; (5) астма, ассоциированная с ожирением; (6) астма с преобладанием кашля (кашлевая астма) [5]. Очевидно, что предложенное деление носит операционально-прикладной характер и не отражает всей полноты патогенетических различий между фенотипами [6]. В результате этого усилился интерес к эндотипированию БА – концепции, предполагающей выделение подтипов заболевания на основании характерных иммунологи-

ческих и молекулярных механизмов [7].

На сегодняшний день ключевым является разделение на два основных эндотипа: T2-ассоциированную астму (или T2-высокую) и не-T2-ассоциированную форму (T2-низкую) [8]. Эндотип T2-ассоциированной БА характеризуется преобладанием эозинофильного воспаления, опосредованного интерлейкинами (ИЛ)-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, он может быть по клиническому профилю, как аллергическим, так и неаллергическим [1]. Диагностическими маркерами данного эндотипа служат повышение уровня эозинофилов в периферической крови (≥ 150 клеток/мкл) и/или увеличение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе ($\text{FeNO} \geq 25$ ppb). Эти показатели, несмотря на определённые ограничения, получили признание в ряде клинических рекомендаций как ориентиры для подбора и назначения таргетной терапии [9]. В противоположность этому, не-T2-ассоциированная БА объединяет патофизиологически менее однородные формы заболевания, где преобладает нейтрофильный или малогранулоцитарный воспалительный ответ, часто устойчивый к ингаляционным кортикостероидам. Патогенез этих форм остаётся недостаточно изученным и, вероятно, вовлекает иные сигнальные пути, включая активацию врождённого иммунитета и цитокины ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17 [10].

Эндотипический подход лежит в основе персонализированной терапии бронхиальной астмы, позволяя прогнозировать эффективность лечения, особенно биологическими препаратами, и избегать неоправданного назначения дорогостоящих средств [11].

Перспективы применения рецепторов TAS2R в персонализированной терапии бронхиальной астмы

Несмотря на значительный прогресс в терапии астмы, существующие подходы не всегда обеспечивают должный уровень контроля заболевания, особенно при не-T2-ассоциированном воспалении. Поэтому приоритетом становится выявление и изучение новых рецепторных систем и молекулярных путей, способных расширить арсенал терапевтических стратегий. Одной из таких перспективных мишеней являются внеклеточные рецепторы горького вкуса (TAS2R), активно экспрессируемые, в том числе, в дыхательных путях [12]. Их активация сопровождается не только запуском поведенческих защитных реакций (например, кашель, чихание, слезывание и т.д.) [13], но и модуляцией мукоцилиарного клиренса [14], релаксацией гладкой мускулатуры бронхов [15], а также иммунорегуляторными эффектами [16], включая подавление

синтеза провоспалительных медиаторов [17].

Примечательно, что в доклинических моделях агонисты TAS2R, такие как хлорохин, демонстрировали более выраженное бронходилатирующее действие по сравнению с β_2 -агонистом изопротеренолом, что позволяет рассматривать TAS2R как перспективные мишени для таргетной терапии хронических обструктивных воспалительных заболеваний дыхательных путей [18]. Кроме того, подтверждено, что TAS2R5 не подвергается быстрой десенситизации, поэтому делает его потенциальной мишенью для препаратов с устойчивым бронходилатирующим эффектом [19].

Целью настоящего обзора является обобщение и критический анализ актуальных данных о вовлечённости рецепторов горького вкуса TAS2R в патогенез различных эндотипов бронхиальной астмы. Особое внимание уделено вопросам эктопической экспрессии данных рецепторов в пределах системы органов дыхания, их взаимодействию с ключевыми звеньями иммунного ответа, а также перспективам применения полученных знаний в рамках персонализированного подхода к терапии гетерогенных форм заболевания. Рассматриваются потенциальные направления дальнейших исследований, включая уточнение молекулярных мишеней с разработкой новых стратегий фармакологического воздействия.

Структура, классификация рецепторов горького вкуса TAS2R

TAS2R относятся к трансмембранным рецепторам, сопряженным с G-белком (GPCR). TAS2R состоят из гидрофобной трансмембранной области, короткого внеклеточного amino-конца, внутриклеточного карбоксильного конца, трех внеклеточных петель и трех межклеточных петель. У людей было идентифицировано двадцать пять различных подтипов TAS2R (hTAS2R) [20], включая TAS2R1, -3, -4, -5, -7, -8, -9, -10, -13, -14, -16, -19, -20, -30, -31, -38, -39, -40, -41, -42, -43, -45, -

46, -50 и -60. Гены, кодирующие TAS2R, сосредоточены на хромосомах 5p15, 7q31, и 12p13. Следует отметить, что TAS2R2, кодируемый одним из псевдогенов, в настоящее время считается 26-м функциональным рецептором горького вкуса человека в некоторых популяциях [21]. Номера hTAS2R были закреплены за всеми обнаруженными членами семейства при первоначальной аннотации; пропущенные позиции (например, TAS2R6, 11, 12) обозначают локусы-псевдогены, утратившие функцию у человека, но сохранённые в других млекопитающих [22].

Рецепторы TAS2R выделены в самостоятельный T-класс GPCR на основании ряда молекулярно-генетических и структурных признаков [23]. Их аминокислотная последовательность демонстрирует менее 20% идентичности с другими представителями суперсемейства GPCR, при этом TAS2R лишены консервативных доменов DRY и NPxxY, характерных для классических представителей рецепторной группы. Согласно данным филогенетического анализа, рецепторы TAS2R формируют изолированную ветвь, что подтверждает их обособленное эволюционное происхождение и функциональную специфику [24].

Представленный рисунок схематично иллюстрирует наиболее часто описанные изоформы рецепторов TAS2R, экспрессируемые различными клетками дыхательной системы. Гладкомышечные клетки преимущественно экспрессируют TAS2R5, -10, -14, -31 [12]; эпителиальные – TAS2R4, -14, -16, -38, -46 [25]. У иммунокомпетентных клеток профиль экспрессии варьирует: нейтрофилы – TAS2R38 [26], макрофаги — TAS2R4, -14, -38, -46 [27], тучные клетки – TAS2R3, -4, -10, -14, -46 [28], а лимфоциты обладают наибольшим разнообразием — TAS2R4, -5, -10, -13, -14, -19, -20 [29]. Следует учитывать, что представленный профиль экспрессии не является исчерпывающим для каждой клеточной популяции и отражает те изоформы, которые наиболее часто упоминаются в доступных исследованиях.

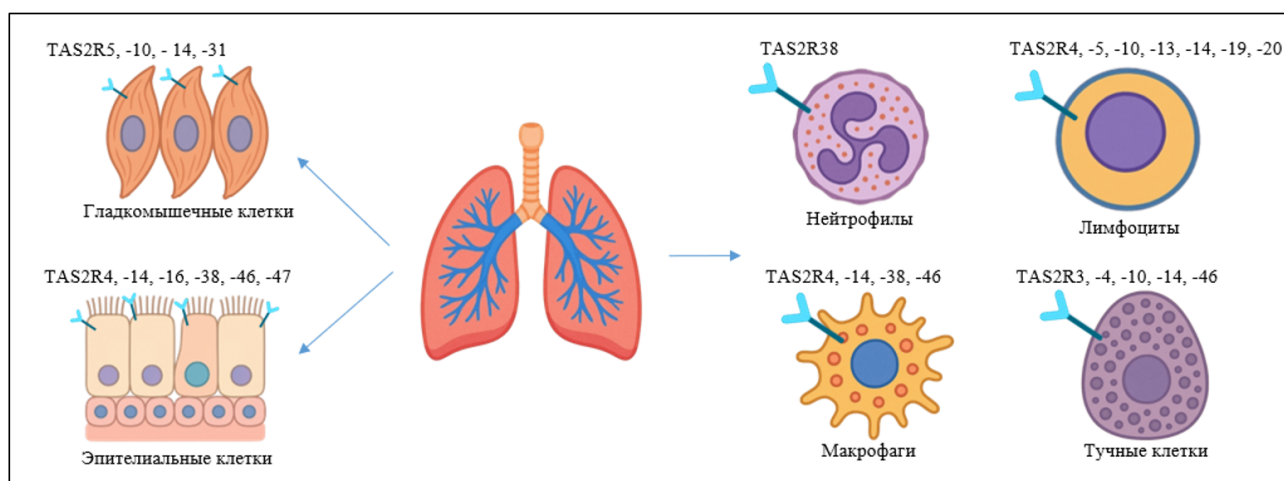


Рис. Клеточная экспрессия различных изоформ рецепторов горького вкуса TAS2R в дыхательных путях человека.

Сигнальные пути рецепторов горького вкуса TAS2R

Связь между горькими соединениями и рецепторами TAS2R отличается высокой степенью сложности и поливалентности. Известны десятки тысяч горьких соединений различного происхождения и химической структуры, включая растительные, синтетические и бактериальные компоненты. Несмотря на наличие определённой специфичности, характерна выраженная двусторонняя избирательность: один и тот же рецептор способен реагировать на широкий спектр химически не родственных веществ, в то время как отдельные горькие соединения активируют несколько различных изоформ рецепторов, например, такие как TAS2R10, TAS2R14, и TAS2R46 [28]. Дополнительный интерес представляют вещества, проявляющие двойственную фармакологическую активность [30]. Так, например, цикламат – синтетический подсластитель с характерным горьким послевкусием – может одновременно выступать как агонист, так и антагонист TAS2R в зависимости от условий взаимодействия [31].

Активация рецепторов TAS2R осуществляется через несколько сигнальных путей, сопряжённых с G-белками, сопровождаясь быстрыми изменениями концентраций вторичных мессенджеров. Один из механизмов включает связывание горьких лигандов (например, циклогексимида) с рецептором, что приводит к активации α -субъединицы G-белка, снижающей уровень внутриклеточного цАМФ за счёт стимуляции фосфодиэстеразы. В результате инактивируются цАМФ-зависимые ионные каналы, что вызывает высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо, повышение его цитозольной концентрации и последующую деполяризацию мембраны [32]. Описанный механизм характерен для некоторых эффектов TAS2R, например, таким образом реализуется классический путь восприятия горечи, но не для гладкомышечных клеток дыхательных путей (ГМК ДП).

Кроме того, установлено, что некоторые вещества (например, хинин) способны блокировать калиевые каналы, индуцируя деполяризацию клеток, экспрессирующих TAS2R. Наряду с этим, активация G-белков и 1-фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатфосфодиэстеразы бета-2 ($\text{PLC}\beta_2$) приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и активации катионных каналов TRPM4 и TRPM5, что сопровождается поступлением ионов натрия и усилением деполяризационного сигнала [33]. Интерпретация физиологических последствий стимуляции TAS2R требует учета тканевой специфичности их сигнальных каскадов, поэтому эти данные не могут быть напрямую экстраполированы на ГМК ДП.

Альтернативный путь реализуется через активацию $\beta\gamma$ -комплекса G-белка, где его активация индуцирует $\text{PLC}\beta_2$ -зависимый синтез инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) и диацилглицерина. IP3 связывается со своими

рецепторами (IP3R), что мобилизует ионы кальция из эндоплазматического ретикула. Повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} приводит к деполяризации клеток через TRPM5 и секреции нейротрансмиттеров [34]. Описанный механизм характерен для париетальных клеток желудка человека, но не подтвержден для гладкомышечных клеток бронхов.

Таким образом, одни и те же горькие соединения способны активировать несколько сигнальных каскадов, как независимых, так и частично совпадающих, что свидетельствует о высоком уровне регуляторной сложности, характерной для TAS2R-опосредованной передачи сигнала в различных тканях.

Активация TAS2R в ГМК ДП сопровождается выраженным бронходилатирующим эффектом: в экспериментах на изолированной ГМК ДП *in vitro* было показано, что агонисты TAS2R вызывают релаксацию в 3 раза более выраженную по сравнению с β_2 -адреномиметиками, при этом их действие реализуется вне зависимости от уровней внутриклеточного цАМФ [35]. Активация TAS2R в ГМК ДП опосредует расслабление через каскад, включающий активацию $\text{G}\beta\gamma$ -субъединиц гетеротримерных G-белков, стимуляцию $\text{PLC}\beta_2$, мобилизацию внутриклеточного кальция и преимущественную активацию Ca^{2+} -зависимых калиевых каналов, что вызывает гиперполяризацию мембраны. Этот гиперполяризующий ответ доминирует над сопутствующей TRPM5-индуцированной деполяризацией, приводя к устойчивой релаксации гладкой мускулатуры бронхов [25].

Активация TAS2R как стратегия модуляции T2-ассоциированного воспаления при БА

Первые экспериментальные данные, свидетельствующие о терапевтическом потенциале TAS2R, были получены на крысиных моделях, где было установлено, что хлорохин способен снижать уровень гистамина в лёгочной ткани [37]. На текущий момент накопленные сведения мировой научной литературы позволяют подойти к анализу участия TAS2R в патогенезе различных эндотипов БА.

Ключевое звено T2-опосредованного иммунного ответа представлено T-хелперами II типа, продуцирующими сигнальные молекулы ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, которые активируют как врождённые, так и адаптивные эффекторные клетки. Согласно полученным данным, экспрессия TAS2R на циркулирующих T-лимфоцитах человека демонстрирует чёткую зависимость от цитокинового окружения. В частности, в культуре клеток под действием ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 отмечается дозозависимое увеличение транскрипции TAS2R [38, 39]. Результаты C.Orsmark-Pietras et al., подтверждают иммуномодулирующие свойства TAS2R: их агонисты подавляют липополисахарид-индуцированное высвобождение целого ряда провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13 [40].

Также имеются данные о влиянии различных аго-

нистов TAS2R на пролиферативную активность эпителиальных клеток дыхательных путей. Среди исследуемых соединений фигурировали апигенин, гесперетин, кемпферол, нарингенин, кверцетин и нарингин. Установлено, что в течение 48 часов все указанные агонисты, за исключением нарингина, вызывали достоверное снижение темпов клеточной пролиферации [41]. Другие исследования подтверждают данные эффекты в отношении эпителиальных клеток, особенно не дифференцированных форм, что может указывать на потенциальное участие TAS2R в контроле процессов гиперплазии при БА [42]. Эпителий дыхательных путей доступен для прямого воздействия агонистами TAS2R, доставляемыми в легкие с помощью ингалятора или небулайзера. Особый интерес представляют данные о том, что горькие агонисты, в частности, алоин и папаверин, ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток [35], вероятно, посредством снижения активности киназ, регулируемых внеклеточными сигналами – ERK (extracellular signal-regulated kinase) 1 и ERK2.

Ряд экспериментальных работ, выполненных на мышиных моделях, демонстрирует, что ингаляционные агонисты TAS2R (хлорохин, хинин) достоверно снижают эозинофильную инфильтрацию лёгких и подавляют продукцию цитокинов T2-ассоциированной БА (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) [43], при этом клинические данные свидетельствуют о корреляции между уровнем экспрессии TAS2R и биомаркерами тяжести БА (FeNO, периостин) во всех возрастных группах [40], а активация специфических изоформ TAS2R (TAS2R4, TAS2R14, TAS2R16, TAS2R40) на макрофагах усиливает фагоцитоз и индуцирует синтез NO, продукция которого напрямую связана с их стимулированием [36].

При эозинофильном фенотипе БА уровень периостина, индуцируемого ИЛ-4 и ИЛ-13, существенно превышает таковой у пациентов с минимальной воспалительной активностью. Хотя прямое участие TAS2R в регуляции продукции периостина не подтверждено, предполагается косвенное воздействие через ИЛ-4/ИЛ-13-зависимые механизмы [44]. Дополнительный вклад может вносить локальный синтез периостина клетками гладкой мускулатуры дыхательных путей [45]. В совокупности эти данные позволяют обоснованно рассматривать возможность корреляции между уровнем экспрессии TAS2R и концентрацией периостина, аналогично наблюдаемым связям с другими маркерами T2-воспаления.

Иммуноглобулин Е (IgE) остаётся ключевым маркером атопии и T2-опосредованных реакций. Установлено, что тучные клетки, экспрессирующие до 9 различных TAS2R, характеризуются снижением IgE-опосредованной дегрануляции и выброса гистамина в ответ на активацию этих рецепторов такими веществами как: хлорохин и денатониум [46]. Более того доказано, наличие полиморфизма rs61912291 в гене *TAS2R20* достоверно ассоциировано с повышенным

уровнем общего IgE (>100 МЕ/мл) у больных БА, что свидетельствует о возможной генетически детерминированной регуляции гуморального компонента иммунного ответа [47]. Тем не менее, необходимо учитывать, что эозинофильное воспаление в дыхательных путях может протекать независимо от уровня IgE, о чём, в частности, свидетельствует эффективность терапии моноклональными антителами к рецептору ИЛ-5R α (например, бенрализумабом) [48].

Таким образом, активация рецепторов TAS2R при эндотипе T2-ассоциированной БА демонстрирует значительный терапевтический потенциал, включая снижение эозинофильного воспаления, подавление ключевых T2-цитокинов, уменьшение секреции IgE и гистамина, ингибирование пролиферации клеток эпителия и гладкой мускулатуры, а также усиление антимикробной активности макрофагов и продукции NO. Эти эффекты способствуют поддержанию контроля над БА. Снижение функции или экспрессии TAS2R, например, из-за генетических полиморфизмов, напротив, ухудшает клинические исходы и может приводить к повышенному уровню воспаления и выраженности симптомов, что подчёркивает необходимость персонализированного подхода к использованию TAS2R-агонистов.

При этом накапливаются данные, что TAS2R могут быть задействованы не только в T2-ассоциированной БА, но и участвовать в патогенезе не-T2-ассоциированной БА, включая механизмы формирования нейтрофильного или малогранулоцитарного воспалительного ответа.

Активация TAS2R как стратегия модуляции не-T2-ассоциированного воспаления при БА

Астма с низкой активностью T2-воспаления традиционно классифицируется на основании цитологических характеристик индуцированной мокроты, при этом основными фенотипами выступают нейтрофильный и малогранулоцитарный варианты. Для нейтрофильного подтипа характерно увеличение доли нейтрофилов в мокроте до 40-76 %, что отражает активацию воспалительных каскадов, опосредованных клетками врождённого иммунитета; для малогранулоцитарного подтипа – низкое количество гранулоцитов (нейтрофилов и эозинофилов) в мокроте [49].

Эндотип не-T2-ассоциированной астмы тесно ассоциирован с продукцией ИЛ-17, основного цитокина, ответственного за рекрутирование нейтрофилов в ткани. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что активация рецепторов TAS2R способна подавлять продукцию ИЛ-17, ИЛ-1 β и ИЛ-6 макрофагами лёгочной ткани [50], указывая на иммуномодулирующий потенциал TAS2R в условиях T2-независимого воспаления [51].

Рецепторы TAS2R определяются как на нейтрофилах, так и на макрофагах, однако профиль экспрессии данных рецепторов демонстрирует клеточную специ-

фичность [27]. Так, на нейтрофилах экспрессируется большинство подтипов, типичных также для Т-лимфоцитов, тогда как на макрофагах, согласно транскриптомным данным, не экспрессируются TAS2R1, TAS2R13, TAS2R16, TAS2R30, TAS2R40, TAS2R41 и TAS2R42. Эта различная представленность может отражать функциональную специализацию рецепторов в зависимости от иммунной ниши. Кроме того, агонисты TAS2R эффективно ингибируют синтез фактора некроза опухоли (TNF)- α – цитокина, рассматриваемого в качестве биомаркера не-T2-ассоциированной астмы, а также хемокинов CXCL8 (хемокин с мотивом C-X-C лиганд 8, ИЛ-8) и CCL3 (также известный как MIP-1 α (macrophage inflammatory protein 1-alpha)), вовлечённых в активацию и миграцию нейтрофилов и моноцитов [29]. Отдельные работы показали достоверную обратную корреляцию между экспрессией TAS2R5 и уровнем ИЛ-6, что может отражать участие данного рецептора в негативной регуляции провоспалительных процессов [50]. Кроме того, в эксперименте активация TAS2R1, -4, -39, -43, -46, -47 и -50 подавляет продукцию TNF- α [52, 53].

Экспрессия TAS2R на нейтрофилах позволяет им взаимодействовать с бактериальными аутоиндукторами [54], такими как N-ацил-гомосерин-лактоны и производные хинолина [36], используемыми в системах кворум-сенсинга грамотрицательных бактерий. В частности, TAS2R38 был идентифицирован в качестве рецептора, чувствительного к таким молекулам, что подтверждено в экспериментах с участием *Pseudomonas aeruginosa* – типичного оппортунистического патогена, ассоциированного с тяжёлыми формами хронических респираторных заболеваний [55]. Активация TAS2R38 на нейтрофилах приводила к росту экспрессии α -субъединицы β_2 -интегрина ($\alpha^m\beta_2$) и усилению фагоцитоза, а значит рецептор выполняет не только сенсорную, но и иммунорегуляторную роль при контакте с *P. aeruginosa* [54].

Функциональная значимость TAS2R38 также подтверждена результатами, полученными на хемосенсорных клетках верхних дыхательных путей человека, где его активация сопровождалась усиленной продукцией антимикробных пептидов и стимулированием врождённого иммунного ответа [56]. Активация TAS2R специфическими агонистами (арбутином) достоверно усиливает хемотаксис нейтрофилов *in vitro* на мышечных моделях [57], что указывает на участие TAS2R в регуляции первичного выхода нейтрофилов.

Таким образом, активация рецепторов TAS2R в не-T2-ассоциированной астме дозозависимо подавляет продукцию ключевых провоспалительных цитокинов и хемокинов, одновременно усиливая фагоцитарную активность, экспрессию CD11b и хемотаксис нейтрофилов, что предполагает значимый иммуномодулирующий потенциал TAS2R в условиях T2-независимого воспалительного ответа.

Особое значение в формировании не-T2-ассоции-

рованной БА придаётся воздействию табачного дыма, который, в эксперименте на вкусовом эпителии *in vitro*, приводит к снижению экспрессии TAS2R7, -9, -30, -38 и -45 [58]. Гипофункция или сниженная экспрессия TAS2R может способствовать хроническому течению воспалительного процесса и персистенции инфекционных агентов при респираторных патологиях. Дополнительным фактором риска является наличие генотипа AVI/AVI рецептора TAS2R38, ассоциированного с повышенной чувствительностью к горьким стимулам [59]. У носителей данной аллельной комбинации статистически выше распространённость табачной зависимости и, как следствие, больший вклад курения в развитие хронической патологии дыхательных путей [60]. Эти наблюдения подчёркивают необходимость дальнейшего изучения роли TAS2R в патогенезе не-T2-ассоциированной БА, особенно на фоне вредных поведенческих факторов.

Участие TAS2R в патогенезе не-T2-ассоциированной БА приобретает дополнительную практическую значимость для варианта течения БА на фоне ожирения. Генетические вариации в генах *TAS2R* также ассоциированы с параметрами метаболизма и пищевого поведения, что подтверждается рядом популяционных исследований [61]. Ожирение является значимым коморбидным фактором бронхиальной астмы, изменяя характер воспаления и снижая эффективность ингаляционной глюкокортикостероидной (иГКС) терапии [62]. Увеличение индекса массы тела сопровождается ростом уровня TNF- α и уменьшает чувствительность к иГКС. Адипоциты, активно секретируя лептин, способствуют развитию неаллергического воспаления [63]. TAS2R38, экспрессия которого в адипозной ткани повышена при ожирении, вовлечён в регуляцию процессов адипогенеза и делипидизации клеток. Макрофаги и тучные клетки, также экспрессирующие TAS2R [64], дополнительно поддерживают хроническое воспаление, типичное для ожирения. Таким образом, рецепторы TAS2R, особенно TAS2R38, могут выступать связующим звеном между ожирением и не-T2-ассоциированной бронхиальной астмой, модулируя метаболические и воспалительные процессы и влияя на эффективность терапии.

Среди эндотипа не-T2-ассоциированной БА исследователи выделяют также фенотип «астмы в менопаузальном периоде», который ассоциируется со снижением уровней 17 β -эстрадиола и прогестерона [65, 66]. Дефицит эстрогенов нарушает модулирующее действие гормонов на исходно Th2-адаптированный иммунный ответ, что приводит к нейтрофильной инфильтрации дыхательных путей [67]. В этой связи вызывает интерес то, что прогестерон стимулирует в яичниках крыс *Tas2r114* и *Tas2r110* [68], выступая в роли эндогенного агониста, как и, предположительно, некоторые другие стероидные гормоны и желчные кислоты [69]. Подобно клеткам дыхательного эпителия в клетках жёлтого тела активация TAS2R запускает вы-

работку NO, что повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата. Последний, в свою очередь, снижает экспрессию ключевых факторов стероидогенеза и подавляет продукцию прогестерона [70]. На основании вышесказанного можно сформулировать гипотезу, что усиленная экспрессия TAS2R в жёлтом теле крыс, как и у человека, может повышать системную чувствительность к колебаниям половых гормонов и является фактором риска развития или обострения астмы в менопаузальном периоде.

Таким образом, рецепторы TAS2R обладают значительным терапевтическим потенциалом при не-T2-ассоциированной БА благодаря их способности модулировать воспалительный ответ. Активация TAS2R38 и других подтипов рецепторов подавляет продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-17, ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α), хемокинов (CXCL8, CCL3) и стимулирует антимикробную защиту, тем самым улучшая течение нейтрофильного воспаления и снижая риск бактериальных осложнений. Гипофункция рецепторов TAS2R, обусловленная генетическими вариациями (например, аллель AVI/AVI для TAS2R38), негативными поведенческими факторами (курение), может ухудшать течение заболевания и способствовать персистенции инфекции. Следовательно, рецепторы TAS2R перспективны для использования в диагностике, прогнозировании и целенаправленной терапии не-T2-ассоциированной БА, но требуют учёта индивидуальных генетических и метаболических особенностей пациентов.

Направления будущих исследований

TAS2R, изначально известные как вкусовые рецепторы, широко экспрессируются в дыхательных путях человеческого организма и на иммунных клетках, обеспечивая бронходилатацию, модуляцию воспаления, контроль клеточной пролиферации и антимикробную защиту. Данный факт открывает перспективы персонализированной терапии БА в различных её проявлениях. Однако большинство данных о роли TAS2R в патогенезе различных эндотипов астмы опираются на косвенные доказательства, что требует дальнейших фундаментальных и клинических исследований. Необходимы углублённые исследования молекулярных и сигнальных путей активации TAS2R, а также уточнение спектра лигандов и их специфичности, наряду с клиническими испытаниями безопасности и эффективности агонистов и антагонистов.

Доклинические исследования демонстрируют преимущества TAS2R-агонистов перед традиционными препаратами [18]. Комбинация TAS2R-агонистов с кортикостероидами потенцирует подавление воспаления, что подтверждено *in vitro* и *in vivo* [71]. Традиционная китайская медицина издавна практикует применение отваров с избытком горьких трав в качестве инструментов против астмы [72].

Ориентируясь на многообразие благоприятных эф-

фектов активации TAS2R-рецепторов в дыхательных путях, можно выдвинуть гипотезу об их участии в самогенетических механизмах, модулирующих течение БА. Вместе с тем поиск эндогенных агонистов всех подтипов TAS2R остаётся актуальной задачей. На сегодняшний день главными кандидатами выступают желчные кислоты (холевая, таурохолевая, гликохолевая и др.), стероидные гормоны, а также бактериальные аутоиндукторы – N-ацилгомосерин-лактоны и другие компоненты кворум-сенсинга [73]. Дальнейшие исследования должны быть нацелены на детальную идентификацию эндогенных лигандов для всех функционально активных TAS2R в дыхательных путях человека, что позволит окончательно подтвердить роль TAS2R в качестве гомеостатических рецепторов собственных метаболитов организма, а не исключительно потенциальных пищевых токсинов.

Репозиционирование препаратов, например, таких как хлорохин, флуфенамовая кислота, лидокаин [74] и других одобренных лекарственных средств, которые обладают агонистической активностью в отношении TAS2R с модуляцией полезных эффектов при БА, может ускорить их внедрение в клинику. Однако для реализации этого потенциала требуется преодоление ключевых барьеров, прежде всего, низкой специфичности, которая характерна для агонистов TAS2R. Известно, что многие лиганды активируют несколько подтипов TAS2R, что затрудняет управление побочными эффектами [28]. В настоящее время проводятся доклинические исследования серии 2-аминопиримидинов, представляющих собой высокопотентные и селективные агонисты TAS2R14, что делает эти соединения перспективными кандидатами для разработки лекарственных средств против БА и хронической обструктивной болезни лёгких [75].

Кроме того, генетическая вариабельность рецепторов TAS2R, в частности полиморфизмы TAS2R38, обуславливает индивидуальные различия в терапевтическом ответе пациентов, что обосновывает необходимость персонализированного подхода к подбору доз препаратов. Большинство имеющихся данных получено на основе экспериментов *in vitro* или доклинических исследований на животных моделях, что создаёт дефицит клинически значимой информации о влиянии активации TAS2R на течение заболеваний у человека. Для полноценной оценки эффективности, безопасности и терапевтического потенциала TAS2R-агонистов необходимы строго спланированные рандомизированные контролируемые исследования с участием пациентов.

Известной особенностью вкусовых рецепторов, в том числе TAS2R, является тахифилаксия – снижение их чувствительности при длительной активации, наблюдаемое в различных тканях и органах, что ограничивает потенциальную возможность их применения в качестве средств базисной терапии [76].

Будущие исследования должны быть направлены

на разработку селективных агонистов, что может быть достигнуто посредством создания лигандов, специфичных к отдельным изоформам рецепторов TAS2R, для минимизации нежелательных побочных эффектов. Необходимо продолжить идентификацию эндогенных лигандов и изучение их роли в активации TAS2R в различных органах и тканях. Следует также детально уточнить механизмы, опосредующие бронходилатирующий и противовоспалительный эффекты активации рецепторов TAS2R, что позволит оптимизировать терапевтические стратегии. Интеграция генетических данных, в частности анализа полиморфизмов TAS2R, с клинической практикой поможет усовершенствовать стратификацию пациентов и спрогнозировать индивидуальный ответ на терапию. Особое внимание должно быть уделено проведению клинических испытаний, оценивающих эффективность комбинированного подхода (TAS2R-агонисты в сочетании с кортикостероидами или β_2 -агонистами) при тяжёлых формах БА.

Заключение

Рецепторы горького вкуса представляют собой высокоперспективную терапевтическую мишень при БА благодаря их способности опосредовать бронходилатацию и выраженные иммуномодулирующие эффекты, актуальные как для T2-, так и для не-T2-эндотипов заболевания. Однако для реализации этого потенциала необходимо преодоление ключевых ограничений: неспецифичности существующих лигандов, влияния ге-

нетического полиморфизма TAS2R, недостатка клинических данных и риска возникновения осложнений. Будущие исследования должны быть сфокусированы на детальном изучении молекулярных механизмов и разработке селективных агонистов, с учетом генетического тестирования с целью персонализации терапии, что может открыть путь для создания новых эффективных стратегий лечения различных форм БА.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Источник финансирования

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект No23-15-00372)

Funding Sources

This study was supported by Russian Science Foundation (project No23-15-00372)

Выражение признательности

Автор выражает благодарность научному руководителю, Наумову Денису Евгеньевичу, за рекомендации в составлении материала

Acknowledgments

The author expresses his gratitude to his scientific supervisor, Denis Evgenievich Naumov, for recommendations in compiling the material

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. (Update 2025). URL: <https://ginasthma.org/2025-gina-main-report>.
2. Byrwa-Hill B.M., Morphey T.L., Presto A.A., Fabisiak J.P., Wenzel S.E. Living in environmental justice areas worsens asthma severity and control: differential interactions with disease duration, age at onset, and pollution // J. Allergy Clin. Immunol. 2023. Vol.152, Iss.5. P.1321–1329.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.04.015>
3. Перельман Ю.М., Перельман Н.Л., Колосов В.П. Качество жизни больных бронхиальной астмой. Владивосток: Дальнаука, 2024. 252 с. ISBN 978-5-8044-1738-4.
4. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы. Актовая речь. Л.: «ЛМИ им. акад. И.П. Павлова», 1982. С.28.
5. Lai K., Zhan W., Wu F., Zhang Y., Lin L., Li W., Yi F., Jiang Z., Dai Y., Li S., Lin J., Yuan Y., Jiang Y., Qiu C., Zhao L., Chen M., Qiu Z., Li H., Chen R., Luo W., Xie J., Guo C., Jiang M., Yang X., Shi G., Sun D., Chen R., Chung K.F., Shen H., Zhong N. Clinical and inflammatory characteristics of the Chinese APAC cough variant asthma cohort // Front. Med. (Lausanne). 2022. Vol.8. Article number:807385. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.807385>
6. Ибишева А.Х., Шахгиреева М.Р., Хильдихароева А.Б., Успанова Л.С., Шамсадова С.А., Джабраилова Л.В. Бронхиальная астма в эпоху персонализированной медицины // Сибирский научный медицинский журнал. 2024. Т.44, №6. С.41–47. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20240604>
7. Файзуллина Р.М., Викторов В.В., Гафурова Р.Р. Персонализированная медицина бронхиальной астмы: концепция и перспективы // Вестник Авиценны. 2021. Т.23, №3. С.418–431. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-3-418-431>
8. Ray A., Das J., Wenzel S.E. Determining asthma endotypes and outcomes: complementing existing clinical practice with modern machine learning // Cell Rep. Med. 2022. Vol.3, Iss.12. Article number:100857. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100857>
9. Авдеев С.Н., Волкова О.А., Демко И.В., Игнатова Г.Л., Лещенко И.В., Канукова Н.А., Куделя Л.М., Невзорова В.А., Недашковская Н.Г., Уханова О.П., Шульженко Л.В., Фассахов Р.С. Организация помощи пациентам с тяжёлой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии // Терапевтический архив. 2020. Т.92, №2. С.119–123.

<https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000555>

10. Bourdin A., Brusselle G., Couillard S., Fajt M.L., Heaney L.G., Israel E., McDowell P.J., Menzies-Gow A., Martin N., Mitchell P.D., Petousi N., Quirce S., Schleich F., Pavord I.D. Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024. Vol.12, Iss.4. P.809–823. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.01.023>

11. Chung K.F., Dixey P., Abubakar-Waziri H., Bhavsar P., Patel P.H., Guo S., Ji Y. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma // *Chin. Med. J.* 2022. Vol.135, Iss.10. P.1141–1155. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001990>

12. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S.K., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction // *Nat. Med.* 2010. Vol.16, Iss.11. P.1299–1304. <https://doi.org/10.1038/nm.2237>

13. Harmon C.P., Deng D., Breslin P.A.S. Bitter taste receptors (T2Rs) are sentinels that coordinate metabolic and immunological defense responses // *Curr. Opin. Physiol.* 2021. Vol.20. P.70–76. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2021.01.006>

14. Lee R.J., Cohen N.A. Bitter and sweet taste receptors in the respiratory epithelium in health and disease // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2014. Vol. 92, Iss.12. P.1235–1244. <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1222-6>

15. Grassin-Delyle S., Abrial C., Fayad-Kobeissi S., Brollo M., Faisy C., Alvarez J.C., Naline E., Devillier P. The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi // *Respir. Res.* 2013. Vol.14, Iss.1. Article number:134. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-134>

16. Carey R.M., Lee R.J. Taste receptors in upper airway innate immunity // *Nutrients*. 2019. Vol.11, Iss.9. Article number:2017. <https://doi.org/10.3390/nu11092017>

17. Martens K., Steelant B., Bullens D.M.A. Taste receptors: the gatekeepers of the airway epithelium // *Cells*. 2021. Vol.10, Iss.11. Article number:2889. <https://doi.org/10.3390/cells10112889>

18. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators // *Expert Opin. Ther. Targets*. 2013. Vol.17, Iss.6. P.721–731. <https://doi.org/10.1517/14728222.2013.782395>

19. Kim D., Strzelinski H.R., Liggett S.B. TAS2R5 screening reveals biased agonism that fails to evoke internalization and downregulation resulting in attenuated desensitization // *PLoS One*. 2025. Vol.20, Iss.2. Article number:e0315820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315820>

20. Tuzim K., Korolczuk A. An update on extra-oral bitter taste receptors // *J. Transl. Med.* 2021. Vol.19, Iss.1. Article number:440. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03067-y>

21. 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:2200775. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200775>

22. Risso D., Behrens M., Sainz E., Meyerhof W., Drayna D. Probing the evolutionary history of human bitter taste receptor pseudogenes by restoring their function // *Mol. Biol. Evol.* 2017. Vol.34, Iss.7. P.587–1595. <https://doi.org/10.1093/molbev/msx097>

23. Zhang M., Chen T., Lu X., Lan X., Chen Z., Lu S. G protein-coupled receptors (GPCRs): advances in structures, mechanisms and drug discovery // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024. Vol.9, Iss.1. Article number:88. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01803-6>

24. Cannariato M., Fanunza R., Zizzi E.A., Miceli M., Di Benedetto G., Deriu M.A., Pallante L. Exploring TAS2R46 biomechanics through molecular dynamics and network analysis // *Front. Mol. Biosci.* 2024. Vol.11. Article number:1473675. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1473675>

25. Woo J.A., Castaño M., Kee T.R., Lee J., Koziol-White C.J., An S.S., Kim D., Kang D.E., Liggett S.B. A Par3/LIM kinase/cofilin pathway mediates human airway smooth muscle relaxation by TAS2R14 // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2023. Vol.68, Iss.4. P.417–429. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0303OC>

26. 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>

27. Gaida M.M., Dapunt U., Hänsch G.M. Sensing developing biofilms: the bitter receptor T2R38 on myeloid cells // *Pathog. Dis.* 2016. Vol.74, Iss.3. Article number:ftw004. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw004>

28. 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>

29. 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>

30. Behrens M. The growing complexity of human bitter taste perception // *J. Agric. Food Chem.* 2024. Vol.72, Iss.26. P.14530–14534. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c02465>

31. Roelse M., Krasteva N., Pawlizak S., Mai M.K., Jongsma M.A. Tongue-on-a-chip: parallel recording of sweet and bitter receptor responses to sequential injections of pure and mixed sweeteners // *J. Agric. Food Chem.* 2024. Vol.72, Iss.28. P.15854–15864. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c00815>

32. Talmon M., Pollastro F., Fresu L.G. The complex journey of the calcium regulation downstream of TAS2R activation // *Cells*. 2022. Vol.11, Iss.22. Article number:3638. <https://doi.org/10.3390/cells11223638>
33. Richter P., Andersen G., Kahlenberg K., Mueller A.U., Pirkwieser P., Boger V., Somoza V. Sodium-permeable ion channels TRPM4 and TRPM5 are functional in human gastric parietal cells in culture and modulate the cellular response to bitter-tasting food constituents // *J. Agric. Food Chem.* 2024. Vol.72, Iss.9. P.4906–4917. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c09085>
34. Yuan G., Jing Y., Wang T., Fernandes V.S., Xin W. The bitter taste receptor agonist-induced negative chronotropic effects on the Langendorff-perfused isolated rat hearts // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. Vol.876. Article number:173063. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173063>
35. Kim D., Cho S., Castaño M.A., Panettieri R.A., Woo J.A., Liggett S.B. Biased TAS2R bronchodilators inhibit airway smooth muscle growth by downregulating phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2 // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2019. Vol.60, Iss.5. P.532–540. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0189OC>
36. Gopallawa I., Freund J.R., Lee R.J. Bitter taste receptors stimulate phagocytosis in human macrophages through calcium, nitric oxide, and cyclic-GMP signaling // *Cell. Mol. Life Sci.* 2021. Vol.78, Iss.1. P.271–286. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03494-y>
37. Agarwal S.L., Deshmankar B.S., Bhargava V. Chloroquine in bronchial asthma // *J. Pharm. Pharmacol.* 1963. Vol.15, Iss.10. P.693–696. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1963.tb12862.x>
38. Malki A., Fiedler J., Fricke K., Ballweg I., Pfaffl M.W., Krautwurst D. Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes // *J. Leukoc. Biol.* 2015. Vol.97, Iss.3. P.533–545. <https://doi.org/10.1189/jlb.2A0714-331RR>
39. 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>
40. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol.42, Iss.1. P.65–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00077712>
41. Ni K., Guo J., Bu B., Pan Y., Li J., Liu L., Luo M., Deng L. Naringin as a plant-derived bitter tastant promotes proliferation of cultured human airway epithelial cells via activation of TAS2R signaling // *Phytomedicine*. 2021. Vol.84. Article number:153491. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153491>
42. McMahon D.B., Kuek L.E., Johnson M.E., Johnson P.O., Horn R.L.J., Carey R.M., Adappa N.D., Palmer J.N., Lee R.J. The bitter end: T2R bitter receptor agonists elevate nuclear calcium and induce apoptosis in non-ciliated airway epithelial cells // *Cell Calcium*. 2022. Vol.101. Article number:102499. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2021.102499>
43. 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>
44. Izuhara K., Arima K., Yasunaga S. IL-4 and IL-13: their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. 2002. Vol.1, Iss.3. P.263–269. <https://doi.org/10.2174/1568010023344661>
45. Makita K., Mikami Y., Matsuzaki H., Miyashita N., Takeshima H., Noguchi S., Horie M., Urushiyama H., Iikura M., Hojo M., Nagase T., Yamauchi Y. Mechanism of periostin production in human bronchial smooth muscle cells // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018. Vol.175, Iss.1–2. P.26–35. <https://doi.org/10.1159/000485892>
46. 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>
47. 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. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-40-50>
48. Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И. Современное представление о бронхиальной астме с фиксированной обструкцией // *Терапевтический архив*. 2021. Т.93, №3. С.337–342. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200661>
49. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers // *Cells*. 2022. Vol.11, Iss.17. Article number:2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
50. Jalševac F., Segú H., Balaguer F., Ocaña T., Moreira R., Abad-Jordà L., Gràcia-Sancho J., Fernández-Iglesias A., Andres-Lacueva C., Martínez-Huélamo M., Beltran-Debon R., Rodríguez-Gallego E., Terra X., Ardévol A., Pinent M. TAS2R5 and TAS2R38 are bitter taste receptors whose colonic expressions could play important roles in age-associated processes // *J. Nutr. Biochem.* 2025. Vol.140. Article number:109872. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2025.109872>
51. Yang M., Kumar R.K., Hansbro P.M., Foster P.S. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma // *J. Leukoc. Biol.* 2012. Vol.91, Iss.4. P.557–569. <https://doi.org/10.1189/jlb.0711357>

52. Wölfl U., Haarhaus B., Schempp C.M. Amarogentin displays immunomodulatory effects in human mast cells and keratinocytes // *Mediators Inflamm.* 2015. Vol.2015. Article number:630128. <https://doi.org/10.1155/2015/630128>
53. Tran H.T.T., Herz C., Ruf P., Stetter R., Lamy E. Human T2R38 bitter taste receptor expression in resting and activated lymphocytes // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. Article number:2949. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02949>
54. Maurer S., Wabnitz G.H., Kahle N.A., Stegmaier S., Prior B., Giese T., Gaida M.M., Samstag Y., Hänsch G.M. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: human neutrophils express the bitter receptor T2R38 as sensor for the quorum sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone // *Front. Immunol.* 2015. Vol.6. Article number:369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00369>
55. Vidaillac C., Chotirmall S.H. *Pseudomonas aeruginosa* in bronchiectasis: infection, inflammation, and therapies // *Expert Rev. Respir. Med.* 2021. Vol.15, Iss.5. P.649–662. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1906225>
56. Lee R.J., Kofonow J.M., Rosen P.L., Siebert A.P., Chen B., Doghramji L., Xiong G., Adappa N.D., Palmer J.N., Kennedy D.W., Kreindler J.L., Margolskee R.F., Cohen N.A. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol.124, Iss.3. P.1393–1405. <https://doi.org/10.1172/JCI72094>
57. Kobayashi D., Watarai T., Ozawa M., Kanda Y., Saika F., Kiguchi N., Takeuchi A., Ikawa M., Matsuzaki S., Katakai T. Tas2R signaling enhances mouse neutrophil migration via a ROCK-dependent pathway // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. Article number:973880. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.973880>
58. Aoki M., Takao T., Takao K., Koike F., Suganuma N. Lower expressions of the human bitter taste receptor TAS2R in smokers: reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis // *Tob. Induc. Dis.* 2014. Vol.12. Article number:12. <https://doi.org/10.1186/1617-9625-12-12>
59. Tran H.T.T., Stetter R., Herz C., Spöttel J., Krell M., Hanschen F.S., Schreiner M., Rohn S., Behrens M., Lamy E. Allyl isothiocyanate: a TAS2R38 receptor-dependent immune modulator at the interface between personalized medicine and nutrition // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:669005. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669005>
60. Jeruzal-Świątecka J., Borkowska E.M., Borkowska M., Pietruszewska W. TAS2R38 bitter taste receptor polymorphisms in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: preliminary data in Polish population // *Biomedicines.* 2024. Vol.12, Iss.1. Article number:168. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010168>
61. Calancie L., Keyserling T.C., Smith Taillie L., Robasky K., Patterson C., Ammerman A.S., Schisler J.C. TAS2R38 predisposition to bitter taste associated with differential changes in vegetable intake in response to a community-based dietary intervention // *G3 (Bethesda).* 2018. Vol.8, Iss.6. P.2107–2119. <https://doi.org/10.1534/g3.118.300547>
62. Shore S.A. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation // *J. Appl. Physiol.* 2010. Vol.108, Iss.3. P.735–743. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00749.2009>
63. Cancellaro R., Micheletto G., Meta D., Lavagno R., Bevilacqua E., Panizzo V., Invitti C. Expanding the role of bitter taste receptor in extra oral tissues: TAS2R38 is expressed in human adipocytes // *Adipocyte.* 2020. Vol.9, Iss.1. P.7–15. <https://doi.org/10.1080/21623945.2019.1709253>
64. Liszt K.I., Wang Q., Farhadipour M., Segers A., Thijs T., Nys L., Deleus E., Tack J., Depoortere I. Human intestinal bitter taste receptors regulate innate immune responses and metabolic regulators in obesity // *J. Clin. Invest.* 2022. Vol.132, Iss.3. Article number:e144828. <https://doi.org/10.1172/JCI144828>
65. Foschino Barbaro M.P., Costa V.R., Resta O., Prato R., Spanevello A., Palladino G.P., Martinelli D., Carpagnano G.E. Menopausal asthma: a new biological phenotype? // *Allergy.* 2010. Vol.65, Iss.10. P.1306–1312. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02314.x>
66. Trivedi S., Deering-Rice C.E., Aamodt S.E., Huecksteadt T.P., Myers E.J., Sanders K.A., Paine R. III, Warren K.J. Progesterone amplifies allergic inflammation and airway pathology in association with higher lung ILC2 responses // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2024. Vol.327, Iss.1. P.L65–L78. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00207.2023>
67. Yung J.A., Fuseini H., Newcomb D.C. Hormones, sex, and asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018. Vol.120, Iss.5. P.488–494. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.016>
68. Lossow K., Hübner S., Roudnitzky N., Slack J.P., Pollastro F., Behrens M., Meyerhof W. Comprehensive analysis of mouse bitter taste receptors reveals different molecular receptive ranges for orthologous receptors in mice and humans // *J. Biol. Chem.* 2016. Vol.291, Iss.29. P.15358–15377. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.718544>
69. 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>
70. Jiang J., Liu S., Qi L., Wei Q., Shi F. Activation of ovarian taste receptors inhibits progesterone production potentially via NO/cGMP and apoptotic signaling // *Endocrinology.* 2021. Vol.162, Iss.3. Article number:bqaa240. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa240>
71. Ni K., Che B., Gu R., Wang C., Xu H., Li H., Cen S., Lu o 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>
72. Sun S., Yang Y., Xiong R., Ni Y., Ma X., Hou M., Chen L., Xu Z., Chen L., Ji M. Oral berberine ameliorates high-fat diet-induced obesity by activating TAS2Rs in tuft and endocrine cells in the gut // *Life Sci.* 2022. Vol.311, Pt A. Article number:121141. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121141>

73. Medapati M.R., Singh N., Bhagirath A.Y., Duan K., Triggs-Raine B., Batista E.L. Jr., Chelikani P. Bitter taste receptor T2R14 detects quorum-sensing molecules from cariogenic *Streptococcus mutans* and mediates innate immune responses in gingival epithelial cells // *FASEB J.* 2021. Vol.35, Iss.3. Article number:e21375. <https://doi.org/10.1096/fj.202000208R>
74. Miller Z.A., Mueller A., Kim T.B., Jolivet J.F., Ma R.Z., Muthuswami S., Park A., McMahon D.B., Nead K.T., Carey R.M., Lee R.J. Lidocaine induces apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma through activation of bitter taste receptor T2R14 // *Cell Rep.* 2023. Vol.42, Iss.12. Article number:113437. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113437>
75. Waterloo L., Hübner H., Fierro F., Pfeiffer T., Brox R., Löber S., Weikert D., Niv M.Y., Gmeiner P. Discovery of 2-aminopyrimidines as potent agonists for the bitter taste receptor TAS2R14 // *J. Med. Chem.* 2023. Vol.66, Iss.5. P.3499–3521. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01997>
76. Rajagopal S., Shenoy S.K. GPCR desensitization: acute and prolonged phases // *Cell. Signal.* 2018. Vol.41. P.9–16. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.01.024>

REFERENCES

1. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. (Update 2025). Available at: <https://ginasthma.org/2025-gina-main-report>
2. Byrwa-Hill B.M., Morphew T.L., Presto A.A., Fabisiak J.P., Wenzel S.E. Living in environmental justice areas worsens asthma severity and control: differential interactions with disease duration, age at onset, and pollution. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 152(5):1321–1329.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.04.015>
3. Perel'man Yu.M., Perel'man N.L., Kolosov V.P. [Quality of life of patients with bronchial asthma]. Vladivostok: Dal'nauka; 2024 (in Russian). ISBN 978-5-8044-1738-4.
4. Fedoseev G.B. [Current view on the causes, course and treatment of bronchial asthma]. Leningrad: «I LMI im. akad. I.P.Pavlova», 1982 (in Russian).
5. Lai K., Zhan W., Wu F., Zhang Y., Lin L., Li W., Yi F., Jiang Z., Dai Y., Li S., Lin J., Yuan Y., Jiang Y., Qiu C., Zhao L., Chen M., Qiu Z., Li H., Chen R., Luo W., Xie J., Guo C., Jiang M., Yang X., Shi G., Sun D., Chen R., Chung K.F., Shen H., Zhong N. Clinical and inflammatory characteristics of the Chinese APAC cough variant asthma cohort. *Front. Med. (Lausanne)* 2022; 8:807385. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.807385>
6. Ibisheva A.Kh., Shakhgireeva M.R., Khildikharoeva A.B., Uspanova L.S., Shamsadova S.A., Dzhabrailova L.V. [Bronchial asthma in the era of personalized medicine]. *Siberian Scientific Medical Journal* 2024; 44(6):41–47 (in Russian). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20240604>
7. Fayzullina R.M., Viktorov V.V., Gafurova R.R. [Personalised medicine in bronchial asthma: current concepts and prospects]. *Avicenna Bulletin* 2021; 23(3):418–431 (in Russian). <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-3-418-431>
8. Ray A., Das J., Wenzel S.E. Determining asthma endotypes and outcomes: complementing existing clinical practice with modern machine learning. *Cell Rep. Med.* 2022; 3(12):100857. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100857>
9. Avdeev S.N., Volkova O.A., Demko I.V., Ignatova G.L., Leshchenko I.V., Kanukova N.A., Kudelya L.M., Nevzorova V.A., Nedashkovskaya N.G., Ukhanova O.P., Shulzhenko L.V., Fassakhov R.S. [Severe bronchial asthma patient care organization in various regions of the Russian Federation. From endotypes and phenotypes of bronchial asthma to personalized choice of therapy]. *Terapevticheskiy arkhiv* 2020; 92(2):119–123 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000555>
10. Bourdin A., Brusselle G., Couillard S., Fajt M.L., Heaney L.G., Israel E., McDowell P.J., Menzies-Gow A., Martin N., Mitchell P.D., Petousi N., Quirce S., Schleich F., Pavord I.D. Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12(4):809–823. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.01.023>
11. Chung K.F., Dixey P., Abubakar-Waziri H., Bhavsar P., Patel P.H., Guo S., Ji Y. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin. Med. J.* 2022; 135(10):1141–1155. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001990>
12. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S.K., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat. Med.* 2010; 16(11):1299–1304. <https://doi.org/10.1038/nm.2237>
13. Harmon C.P., Deng D., Breslin P.A.S. Bitter taste receptors (T2Rs) are sentinels that coordinate metabolic and immunological defense responses. *Curr. Opin. Physiol.* 2021; 20:70–76. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2021.01.006>
14. Lee R.J., Cohen N.A. Bitter and sweet taste receptors in the respiratory epithelium in health and disease. *J. Mol. Med. (Berl.)* 2014; 92(12):1235–1244. <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1222-6>
15. Grassin-Delyle S., Abrial C., Fayad-Kobeissi S., Brollo M., Faisy C., Alvarez J.C., Naline E., Devillier P. The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi. *Respir. Res.* 2013; 14(1):134. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-134>
16. Carey R.M., Lee R.J. Taste receptors in upper airway innate immunity. *Nutrients* 2019; 11(9):2017. <https://doi.org/10.3390/nul1092017>
17. Martens K., Steelant B., Bullens D.M.A. Taste receptors: the gatekeepers of the airway epithelium. *Cells* 2021; 10(11):2889. <https://doi.org/10.3390/cells10112889>

18. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators. *Expert Opin. Ther. Targets* 2013; 17(6):721–731. <https://doi.org/10.1517/14728222.2013.782395>
19. Kim D., Strzelinski H.R., Liggett S.B. TAS2R5 screening reveals biased agonism that fails to evoke internalization and downregulation resulting in attenuated desensitization. *PLoS One* 2025; 20(2):e0315820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315820>
20. Tuzim K., Korolczuk A. An update on extra-oral bitter taste receptors. *J. Transl. Med.* 2021; 19(1):440. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03067-y>
21. 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>
22. Risso D., Behrens M., Sainz E., Meyerhof W., Drayna D. Probing the evolutionary history of human bitter taste receptor pseudogenes by restoring their function. *Mol. Biol. Evol.* 2017; 34(7):1587–1595. <https://doi.org/10.1093/molbev/msx097>
23. Zhang M., Chen T., Lu X., Lan X., Chen Z., Lu S. G protein-coupled receptors (GPCRs): advances in structures, mechanisms and drug discovery. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024; 9(1):88. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01803-6>
24. Cannariato M., Fanunza R., Zizzi E.A., Miceli M., Di Benedetto G., Deriu M.A., Pallante L. Exploring TAS2R46 biomechanics through molecular dynamics and network analysis. *Front. Mol. Biosci.* 2024; 11:1473675. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1473675>
25. Woo J.A., Castaño M., Kee T.R., Lee J., Koziol-White C.J., An S.S., Kim D., Kang D.E., Liggett S.B. A Par3/LIM kinase/cofilin pathway mediates human airway smooth muscle relaxation by TAS2R14. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2023; 68(4):417–429. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0303OC>
26. 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>
27. Gaida M.M., Dapunt U., Hänsch G.M. Sensing developing biofilms: the bitter receptor T2R38 on myeloid cells. *Pathog. Dis.* 2016; 74(3):ftw004. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw004>
28. 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; 35(2):157–170. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp092>
29. Grassin-Delyle S., Salvador 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>
30. Behrens M. The growing complexity of human bitter taste perception. *J. Agric. Food Chem.* 2024; 2(26):14530–14534. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c02465>
31. Roelse M., Krasteva N., Pawlizak S., Mai M.K., Jongsma M.A. Tongue-on-a-chip: parallel recording of sweet and bitter receptor responses to sequential injections of pure and mixed sweeteners. *J. Agric. Food Chem.* 2024; 72(28):15854–15864. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c00815>
32. Talmon M., Pollastro F., Fresu L.G. The complex journey of the calcium regulation downstream of TAS2R activation. *Cells* 2022; 11(22):3638. <https://doi.org/10.3390/cells11223638>
33. Richter P., Andersen G., Kahlenberg K., Mueller A.U., Pirkwieser P., Boger V., Somoza V. Sodium-permeable ion channels TRPM4 and TRPM5 are functional in human gastric parietal cells in culture and modulate the cellular response to bitter-tasting food constituents. *J. Agric. Food Chem.* 2024; 72(9):4906–4917. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c09085>
34. Yuan G., Jing Y., Wang T., Fernandes V.S., Xin W. The bitter taste receptor agonist-induced negative chronotropic effects on the Langendorff-perfused isolated rat hearts. *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 876:173063. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173063>
35. Kim D., Cho S., Castaño M.A., Panettieri R.A., Woo J.A., Liggett S.B. Biased TAS2R bronchodilators inhibit airway smooth muscle growth by downregulating phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2019; 60(5):532–540. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0189OC>
36. Gopallawa I., Freund J.R., Lee R.J. Bitter taste receptors stimulate phagocytosis in human macrophages through calcium, nitric oxide, and cyclic-GMP signaling. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021; 78(1):271–286. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03494-y>
37. Agarwal S.L., Deshmankar B.S., Bhargava V. Chloroquine in bronchial asthma. *J. Pharm. Pharmacol.* 1963; 15(10):693–696. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1963.tb12862.x>
38. Malki A., Fiedler J., Fricke K., Ballweg I., Pfaffl M.W., Krautwurst D. Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 97(3):533–545. <https://doi.org/10.1189/jlb.2A0714-331RR>
39. 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>

40. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2013; 42(1):65–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00077712>
41. Ni K., Guo J., Bu B., Pan Y., Li J., Liu L., Luo M., Deng L. Naringin as a plant-derived bitter tastant promotes proliferation of cultured human airway epithelial cells via activation of TAS2R signaling. *Phytomedicine* 2021; 84:153491. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153491>
42. McMahon D.B., Kuek L.E., Johnson M.E., Johnson P.O., Horn R.L.J., Carey R.M., Adappa N.D., Palmer J.N., Lee R.J. The bitter end: T2R bitter receptor agonists elevate nuclear calcium and induce apoptosis in non-ciliated airway epithelial cells. *Cell Calcium* 2022; 101:102499. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2021.102499>
43. 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>
44. Izuhara K., Arima K., Yasunaga S. IL-4 and IL-13: their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2002; 1(3):263–269. <https://doi.org/10.2174/1568010023344661>
45. Makita K., Mikami Y., Matsuzaki H., Miyashita N., Takeshima H., Noguchi S., Horie M., Urushiyama H., Iikura M., Hojo M., Nagase T., Yamauchi Y. Mechanism of periostin production in human bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018; 175(1–2):26–35. <https://doi.org/10.1159/000485892>
46. 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>
47. Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Konev A.V., Perel'man Yu.M. [Effect of TAS2R20 gene polymorphisms on the development and course of bronchial asthma]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 94:40–50 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-40-50>
48. Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V., Katser A.B., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I. [Current view on bronchial asthma with fixed obstruction]. *Терапевтический архив* 2021; 93(3):337–342 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200661>
49. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells* 2022; 11(17):2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
50. Jalševac F., Segú H., Balaguer F., Ocaña T., Moreira R., Abad-Jordà L., Gràcia-Sancho J., Fernández-Iglesias A., Andres-Lacueva C., Martínez-Huélamo M., Beltran-Debon R., Rodríguez-Gallego E., Terra X., Ardévol A., Pinent M. TAS2R5 and TAS2R38 are bitter taste receptors whose colonic expressions could play important roles in age-associated processes. *J. Nutr. Biochem.* 2025; 140:109872. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2025.109872>
51. Yang M., Kumar R.K., Hansbro P.M., Foster P.S. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 91(4):557–569. <https://doi.org/10.1189/jlb.0711357>
52. Wölflle U., Haarhaus B., Schempp C.M. Amarogentin displays immunomodulatory effects in human mast cells and keratinocytes. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:630128. <https://doi.org/10.1155/2015/630128>
53. Tran H.T.T., Herz C., Ruf P., Stetter R., Lamy E. Human T2R38 bitter taste receptor expression in resting and activated lymphocytes. *Front. Immunol.* 2018; 9:2949. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02949>
54. Maurer S., Wabnitz G.H., Kahle N.A., Stegmaier S., Prior B., Giese T., Gaida M.M., Samstag Y., Hänsch G.M. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: human neutrophils express the bitter receptor T2R38 as sensor for the quorum sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone. *Front. Immunol.* 2015; 6:369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00369>
55. Vidaillac C., Chotirmall S.H. *Pseudomonas aeruginosa* in bronchiectasis: infection, inflammation, and therapies. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021; 15(5):649–662. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1906225>
56. Lee R.J., Kofonow J.M., Rosen P.L., Siebert A.P., Chen B., Doghramji L., Xiong G., Adappa N.D., Palmer J.N., Kennedy D.W., Kreindler J.L., Margolskee R.F., Cohen N.A. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity. *J. Clin. Invest.* 2014; 124(3):1393–1405. <https://doi.org/10.1172/JCI72094>
57. Kobayashi D., Watarai T., Ozawa M., Kanda Y., Saika F., Kiguchi N., Takeuchi A., Ikawa M., Matsuzaki S., Katakai T. Tas2R signaling enhances mouse neutrophil migration via a ROCK-dependent pathway. *Front. Immunol.* 2022; 13:973880. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.973880>
58. Aoki M., Takao T., Takao K., Koike F., Suganuma N. Lower expressions of the human bitter taste receptor TAS2R in smokers: reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Tob. Induc. Dis.* 2014; 12:12. <https://doi.org/10.1186/1617-9625-12-12>
59. Tran H.T.T., Stetter R., Herz C., Spöttel J., Krell M., Hanschen F.S., Schreiner M., Rohn S., Behrens M., Lamy E. Allyl isothiocyanate: a TAS2R38 receptor-dependent immune modulator at the interface between personalized medicine and nutrition. *Front. Immunol.* 2021; 12:669005. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669005>
60. Jeruzal-Świąteczka J., Borkowska E.M., Borkowska M., Pietruszewska W. TAS2R38 bitter taste receptor polymor-

- phisms in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: preliminary data in Polish population. *Biomedicines* 2024; 12(1):168. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010168>
61. Calancie L., Keyserling T.C., Smith Taillie L., Robasky K., Patterson C., Ammerman A.S., Schisler J.C. TAS2R38 predisposition to bitter taste associated with differential changes in vegetable intake in response to a community-based dietary intervention. *G3 (Bethesda)* 2018; 8(6):2107–2119. <https://doi.org/10.1534/g3.118.300547>
62. Shore S.A. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *J. Appl. Physiol.* 2010; 108(3):735–743. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00749.2009>
63. Cancellaro R., Micheletto G., Meta D., Lavagno R., Bevilacqua E., Panizzo V., Invitti C. Expanding the role of bitter taste receptor in extra oral tissues: TAS2R38 is expressed in human adipocytes. *Adipocyte* 2020; 9(1):7–15. <https://doi.org/10.1080/21623945.2019.1709253>
64. Liszt K.I., Wang Q., Farhadipour M., Segers A., Thijs T., Nys L., Deleus E., Tack J., Depoortere I. Human intestinal bitter taste receptors regulate innate immune responses and metabolic regulators in obesity. *J. Clin. Invest.* 2022; 132(3):e144828. <https://doi.org/10.1172/JCI144828>
65. Foschino Barbaro M.P., Costa V.R., Resta O., Prato R., Spanevello A., Palladino G.P., Martinelli D., Carpagnano G.E. Menopausal asthma: a new biological phenotype? *Allergy* 2010; 65(10):1306–1312. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02314.x>
66. Trivedi S., Deering-Rice C.E., Aamodt S.E., Huecksteadt T.P., Myers E.J., Sanders K.A., Paine R. III, Warren K.J. Progesterone amplifies allergic inflammation and airway pathology in association with higher lung ILC2 responses. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2024; 327(1):L65–L78. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00207.2023>
67. Yung J.A., Fuseini H., Newcomb D.C. Hormones, sex, and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120(5):488–494. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2018.01.016>
68. Lossow K., Hübner S., Roudnitzky N., Slack J.P., Pollastro F., Behrens M., Meyerhof W. Comprehensive analysis of mouse bitter taste receptors reveals different molecular receptive ranges for orthologous receptors in mice and humans. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(29):15358–15377. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.718544>
69. 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>
70. Jiang J., Liu S., Qi L., Wei Q., Shi F. Activation of ovarian taste receptors inhibits progesterone production potentially via NO/cGMP and apoptotic signaling. *Endocrinology* 2021; 162(3):bqaa240. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa240>
71. 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>
72. Sun S., Yang Y., Xiong R., Ni Y., Ma X., Hou M., Chen L., Xu Z., Chen L., Ji M. Oral berberine ameliorates high-fat diet-induced obesity by activating TAS2Rs in tuft and endocrine cells in the gut. *Life Sci.* 2022; 311(Pt A):121141. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121141>
73. Medapati M.R., Singh N., Bhagirath A.Y., Duan K., Triggs-Raine B., Batista E.L. Jr., Chelikani P. Bitter taste receptor T2R14 detects quorum-sensing molecules from cariogenic *Streptococcus mutans* and mediates innate immune responses in gingival epithelial cells. *FASEB J.* 2021; 35(3):e21375. <https://doi.org/10.1096/fj.202000208R>
74. Miller Z.A., Mueller A., Kim T.B., Jolivet J.F., Ma R.Z., Muthuswami S., Park A., McMahon D.B., Nead K.T., Carey R.M., Lee R.J. Lidocaine induces apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma through activation of bitter taste receptor T2R14. *Cell Rep.* 2023; 42(12):113437. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113437>
75. Waterloo L., Hübner H., Fierro F., Pfeiffer T., Brox R., Löber S., Weikert D., Niv M.Y., Gmeiner P. Discovery of 2-aminopyrimidines as potent agonists for the bitter taste receptor TAS2R14. *J. Med. Chem.* 2023; 66(5):3499–3521. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01997>
76. Rajagopal S., Shenoy S.K. GPCR desensitization: acute and prolonged phases. *Cell. Signal* 2018; 41:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.01.024>

Информация об авторах:

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; e-mail: andrkonev@vk.com

Author information:

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

Поступила 17.06.2025
Принята к печати 21.07.2025

Received June 17, 2025
Accepted July 21, 2025