

УДК 616.248-07:[575.113.2+575.174.015.3]:613.84

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-86-95

**АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ *TAS2R31* С
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, КУРЕНИЕМ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ
ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Д.Е.Наумов, О.О.Некрасова, А.В.Конев, Д.А.Гассан, Е.Г.Шелудько, 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 *TAS2R31* могут быть экспрессированы на респираторном эпителии, лейкоцитах, гладкой мускулатуре бронхов, и способны опосредовать релаксацию гладкомышечных клеток. Несмотря на это, данные о взаимосвязи однонуклеотидных вариантов (ОНВ) *TAS2R31* с бронхиальной астмой (БА), а также различными фенотипическими признаками заболевания в настоящее время отсутствуют. **Цель.** Проанализировать спектр ОНВ гена *TAS2R31* у больных БА и практически здоровых добровольцев и оценить их возможную связь с наличием заболевания, курением, показателями функции внешнего дыхания и уровнем контроля БА. **Материалы и методы.** В исследование были включены 119 больных персистирующей БА (основная группа, 40% мужчин, $48,5 \pm 1,51$ лет) и 72 практически здоровых добровольца (контрольная группа, 58% мужчин, $38,2 \pm 1,15$ лет). Поиск и генотипирование ОНВ *TAS2R31* выполняли в амплифицированном фрагменте гена длиной 839 пар нуклеотидов методом секвенирования по Сэнгеру. Функцию внешнего дыхания исследовали с помощью стандартной спирометрии, контроль БА определяли по вопроснику АСТ. **Результаты.** В совокупности среди лиц основной и контрольной группы были выявлены пять ОНВ: rs10845295 (p.Arg35Trp), rs12370363 (p.Ala141=), rs10743938 (p.Leu162Met), rs10845293 (p.Ala227Val) и rs10772423 (p.Val240Ile). На предмет взаимосвязи с БА тестировали rs12370363 и rs10743938, ассоциации с курением, контролем и вентиляционной функцией легких изучали для rs10845295, rs12370363 и rs10743938. ОНВ rs10743938 был значимо ассоциирован с наличием БА (ОШ 1,95 95%ДИ(1,11-3,43), $p = 0,02$ в лог-аддитивной модели после коррекции на пол, возраст и статус курения). Этот же ОНВ был взаимосвязан с курением среди больных БА (ОШ 1,9 95%ДИ(1,02-3,75), $p = 0,04$ в лог-аддитивной модели после коррекции на пол и возраст). Значимые ассоциации исследованных ОНВ с показателями вентиляционной функции легких и уровнем контроля заболевания отсутствовали. **Заключение.** В обследованных выборках спектр частых ОНВ в гене *TAS2R31* оказался относительно ограниченным и лишь частично соответствовал обширному перечню частых ОНВ в открытых каталогах генетических данных. Проведенное исследование выявило ассоциацию аллеля А по rs10743938 с БА и курением у больных лиц, что может указывать на потенциальную роль вариаций *TAS2R31* в формировании генетической предрасположенности к заболеванию и курению на фоне БА.

Ключевые слова: *TAS2R31*, астма, полиморфизм, секвенирование, курение, вентиляционная функция легких.

**ASSOCIATION ANALYSIS OF *TAS2R31* SINGLE-NUCLEOTIDE VARIANTS WITH
ASTHMA, SMOKING, CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE DISEASE**

D.E.Naumov, O.O.Nekrasova, A.V.Konev, D.A.Gassan, E.G.Sheludko, 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 *TAS2R31* can be expressed on respiratory epithelium, leukocytes, bronchial smooth muscles, and are capable of mediating relaxation of smooth muscle cells. Nevertheless, data on the re-

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, 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., Некрасова О.О., Конев А.В., Гассан Д.А., Шелудько Е.Г., Перельман Ю.М. Анализ ассоциаций однонуклеотидных вариантов *TAS2R31* с бронхиальной астмой, курением и клинико-функциональными характеристиками заболевания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.86–95. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-86-95

For citation:

Naumov D.E., Nekrasova O.O., Konev A.V., Gassan D.A., Sheludko E.G., Perlman J.M. Association analysis of *TAS2R31* single-nucleotide variants with asthma, smoking, clinical and functional features of the disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):86–95 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-86-95

relationship of *TAS2R31* single nucleotide variants (SNVs) with asthma, as well as with various phenotypic features of the disease, are currently lacking. **Aim.** To analyze the spectrum of *TAS2R31* SNVs in patients with asthma and practically healthy volunteers and to evaluate their possible relationship with the presence of the disease, smoking, lung function parameters and the level of asthma control. **Materials and methods.** The study included 119 patients with persistent asthma (main group, 40% males, 48.5 ± 1.51 years) and 72 practically healthy volunteers (control group, 58% males, 38.2 ± 1.15 years). Detection and genotyping of *TAS2R31* SNVs were performed within the amplified 839 bp gene fragment by Sanger sequencing. Lung function was assessed by standard spirometry, and asthma control was determined using the ACT questionnaire. **Results.** In total, five SNVs were identified in the combined sample of patients and controls: rs10845295 (p.Arg35Trp), rs12370363 (p.Ala141=), rs10743938 (p.Leu162Met), rs10845293 (p.Ala227Val), and rs10772423 (p.Val240Ile). The association with asthma was tested for rs12370363 and rs10743938, whereas associations with smoking, asthma control and lung function were analyzed for rs10845295, rs12370363 and rs10743938. SNV rs10743938 was significantly associated with the presence of asthma (OR 1.95 95% CI (1.11-3.43), $p = 0.02$ in the log-additive model after adjusting for gender, age, and smoking status). The same SNV was associated with smoking among asthma patients (OR 1.9 95% CI (1.02-3.75), $p = 0.04$ in the log-additive model after adjusting for gender and age). No significant associations were found between the studied SNVs with lung function parameters or asthma control. **Conclusion.** In the examined samples, the spectrum of common *TAS2R31* SNVs was relatively limited and only partially overlapped with the extensive list of common variants reported in public genetic databases. The present study revealed an association of the rs10743938 A allele with asthma and smoking among asthma patients, suggesting a potential role for *TAS2R31* variations in the development of genetic predisposition to the disease and smoking in the presence of asthma.

Key words: *TAS2R31*, asthma, polymorphism, sequencing, smoking, ventilatory lung function.

Известно, что рецепторы горького вкуса (taste 2 receptors, *TAS2R*) могут экспрессироваться не только в полости рта, но и различных органах и тканях, в том числе, в респираторном тракте (эпителии дыхательных путей, гладкой мускулатуре, клетках иммунной системы), где выполняют функции, не связанные с вкусовым восприятием [1]. Замечено, что агонисты *TAS2R* обладают рядом полезных терапевтических эффектов в отношении бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Например, они могут вызывать бронходилатацию, снижать воспаление, ограничивать пролиферацию гладкомышечных клеток, улучшать мукоцилиарный клиренс [2].

Ген *TAS2R31* (также известный, как *TAS2R44* или *T2R53*) – один из наиболее экспрессированных в гладкомышечных клетках дыхательных путей человека (после *TAS2R10* и *TAS2R14*) среди всех представителей семейства генов, кодирующих рецепторы горького вкуса. При этом активация соответствующих рецепторов на гладкой мускулатуре приводит к развитию выраженной релаксации, интенсивность которой превышает расслабление, вызываемое агонистами β_2 -адренорецепторов [3]. *TAS2R31* в умеренных количествах также обнаруживается в эпителии верхних дыхательных путей [4], где его функция остается неисследованной. Кроме того, растворимая форма *TAS2R31* была найдена в сыворотке крови, при этом уровень экспрессии белка был выше у больных неаллергической БА, по сравнению с аллергической формой заболевания. Также, более высокие уровни *TAS2R31* были характерны для больных со сниженной бронхиальной проходимостью, а при аллергической БА сочетались со сниженными концентрациями общего иммуноглобулина E, кортизола, фактора некроза опухоли (TNF)- α , но более высоким содержанием базофилов в крови и повышенным числом макрофагов, нейтрофилов и бронхиального эпителия в мокроте [5].

TAS2R31 расположен на коротком плече 12 хромосомы в кластере генов, включающем *TAS2R20*, *TAS2R38P* (псевдоген), *TAS2R43* и *TAS2R46*, а также ген слюнного гликопротеина *PRH1* и гибридный ген *PRH1-TAS2R14*. Несмотря на небольшую протяженность (1021 пара нуклеотидов (п.н.)), *TAS2R31*, согласно данным базы «1000 геномов» и других аналогичных баз, содержит более шестидесяти однонуклеотидных вариантов (ОНВ) с частотой минорного аллеля $>0,05$ в европейской популяции. Таким образом, в теории, ОНВ встречаются, как минимум, каждые 17 пар нуклеотидов, что делает практически невозможным их генотипирование с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в различных вариантах, поскольку средняя длина типичных праймеров (18–24 нуклеотида) и зондов (20–25 нуклеотидов и более) не позволяет разместить их в участках последовательности гена, не содержащих ОНВ.

Исследования ОНВ *TAS2R31* в литературе немногочисленны, а у больных БА полностью отсутствуют. Обнаружено, что два из трех исследованных ОНВ в гене *TAS2R31* (rs10772423 и rs10845293) могут влиять на восприятие горечи синтетического подсластителя – ацесульфамата калия [6]. Позже, для этих же двух ОНВ была показана значимая ассоциация с восприятием горечи хинина и вкуса грейпфрута [7], а также с чувствительностью к амарогентину и грошеймину [8]. Учитывая бронходилатирующие эффекты *TAS2R31* и его высокую экспрессию в гладкой мускулатуре дыхательных путей, перспективным представляется изучение роли полиморфизмов данного гена на предмет взаимосвязи с БА и функцией внешнего дыхания.

Таким образом, целью настоящего исследования было проанализировать спектр ОНВ гена *TAS2R31* у больных БА и практически здоровых добровольцев и оценить их возможную связь с наличием заболевания, курением, показателями функции внешнего дыхания и

уровнем контроля БА.

Материалы и методы исследования

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

В исследование были включены 119 больных персистирующей БА (основная группа, 40% мужчин, средний возраст $48,5 \pm 1,51$ лет) и 72 практически здоровых добровольца (контрольная группа, 58% мужчин, средний возраст $38,2 \pm 1,15$ лет), преимущественно проживающих в г. Благовещенске, а также других населенных пунктах юга Амурской области; группы значительно отличались по полу ($p = 0,02$) и возрасту ($p < 0,001$). В основной группе курили 34% обследованных, в контрольной – 19% ($p = 0,03$). Контроль заболевания определяли с помощью вопросника Asthma Control Test (ACT), 67% обследованных имели неконтролируемое течение БА.

С целью оценки степени бронхиальной обструкции всем больным было выполнено спирометрическое исследование на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария), при этом оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, пиковую объемную скорость (ПОС), мгновенную объемную скорость на уровне 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀) и 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), а также среднюю объемную скорость (СОС₂₅₋₇₅). Обратимость бронхиальной обструкции (ΔОФВ₁) определяли в тесте с ингаляцией 400 мкг сальбутамола. Медианные значения основных показателей вентиляционной функции легких среди больных БА составили: ОФВ₁ 80,0 (63,0; 95,0)%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 69,1 (61,6; 77,8), ПОС 80,0 (62,0; 98,0)%, МОС₅₀ 51,0 (33,0; 65,0)%.

Учитывая предполагаемую многочисленность ОНВ, генотипирование проводили методом секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе «Нанофор-05» (ИАП РАН, Россия). Геномную ДНК выделяли из периферической венозной крови с использованием наборов «М-Сорб-Кровь» (Синтол, Россия) на аппарате Auto-Pure S32 (Allsheng, КНР). Концентрацию и чистоту полученной ДНК оценивали спектрофотометрически, измеряя поглощение на длинах волн 230 нм, 260 нм и 280 нм на аппарате Clariostar Plus (BMG Labtech, Германия); при этом соотношение A260/A280 составляло не менее 1,8, A260/A230 – не менее 2,0.

С целью дальнейшего секвенирования проводили амплификацию фрагмента гена *TAS2R31* длиной 839

п.н. с использованием высокоточной полимеразы «Фьюжн 2.0» с комплектным реакционным буфером (Биолабмикс, Россия) и праймеров: прямого – 5'-CAGTGTGGTAGTGGTTCTATTTGTTATT-3' и обратного – 5'-AAGTCTGCTTTAGCTTCTTGTTC-3' (по 0,2 мкМ каждого). Праймеры были подобраны вручную после картирования известных частых ОНВ на последовательность гена в программном обеспечении Vector NTI 11.5 (Invitrogen, США), и проанализированы на возможность формирования димеров и вторичных структур с помощью онлайн сервиса OligoAnalyzer (IDT, США), а также на специфичность отжига – с помощью Primer-BLAST (NCBI, США). Амплификацию выполняли на аппарате CFX96 Touch (Bio-Rad, США) в режиме: предварительная денатурация – 98°C/1,5 минуты, 35 циклов: денатурация – 98°C/10 секунд, отжиг – 68°C/10 секунд, элонгация – 72°C/30 секунд, финальная элонгация – 72°C/7,5 минут. Очистку амплифицированных фрагментов выполняли с использованием парамагнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США), добавляя частицы к образцу в соотношении 1:1, и дважды отмывая 80% этанолом.

Реакции секвенирования проводили в объеме 20 мкл с применением наборов GenSeq (Синтол, Россия) при четырёхкратном разведении реакционной смеси; в каждую реакцию добавляли прямой праймер (0,2 мкМ) и 100–150 нг очищенного ПЦР-продукта в соответствии с инструкцией производителя. Для очистки продуктов секвенирующей реакции применяли коммерческие наборы: SeqMag-200 (Синтол, Россия) и SQ-Magno-Clean (НПФ «Эпитоп», Россия).

Полученные хроматограммы анализировали в программном обеспечении Mutation Surveyor 5.1.2 (Soft-Genetics, США), выравнивая прочтения на референсную последовательность гена *TAS2R31* (NCBI RefSeq NC_000012.12, сборка GRCh38.p14, координаты chr12:11030387–11031407). Все ОНВ, идентифицированные программным обеспечением, дополнительно верифицировали вручную путем ревизии исходных хроматограмм и обозначали в соответствии с рекомендациями Общества вариаций генома человека (Human Genome Variation Society, HGVS).

Основные статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные данные представлены в формате $M \pm m$ – среднее арифметическое и его стандартная ошибка или $Me (Q1; Q3)$ – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия t Стьюдента (для нормально распределенных переменных) либо критерия U Манна-Уитни (для переменных, распределение которых отличалось от нормального). Оценку ассоциаций генотипов и аллелей с качественными признаками проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона или критерия Фишера. Для тестирования ассоциаций в лог-аддитивной модели и коррекции на ковариаты исполь-

зовали биномиальную логистическую регрессию. Неравновесие по сцеплению между парами ОНВ оценивали с помощью коэффициента D' , предложенного Левонтином, и коэффициента корреляции r^2 Пирсона. В качестве критического уровня значимости (p) принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Ассоциативный анализ ОНВ был осложнен систематическим различием в профиле качества хроматограмм в зависимости от используемого набора для очистки продуктов секвенирующей реакции. У образцов, очищенных с помощью набора SeqMag-200 (образцы больных БА), фрагмент, удовлетворяющий критериям качества, имел координаты GRCh38.p14 chr12:11030776-11031276, тогда как при использовании набора SQ-Magno-Clean (образцы контрольной

группы) приемлемое качество прочтений приходилось на интервал последовательности GRCh38.p14 chr12:11030586-11031227. В связи с этим ассоциативный анализ с наличием заболевания проводили только для ОНВ rs12370363 и rs10743938, находящихся в перекрывающемся участке, который демонстрировал устойчиво высокое качество прочтения во всех образцах.

В совокупности, в регионах с высоким качеством прочтения в образцах основной либо контрольной групп нами было идентифицировано пять ОНВ (табл. 1). Таким образом, данные о большом количестве частых ОНВ в гене не подтвердились. Необходимо отметить, что ОНВ rs10743938 является триаллельным, однако мы обнаружили редкий альтернативный аллель (G) только у одного обследованного и в дальнейшем исключили данный образец из анализа.

Таблица 1

Характеристика ОНВ гена *TAS2R31*, обнаруженных в ходе секвенирования образцов больных БА и лиц группы контроля

Идентификационный номер ОНВ (rsID)	Нуклеотидная/аминокислотная замена	Частоты генотипов в референсной популяции (НаpMap EUR)	Полученные частоты генотипов (n)*	Соответствие равновесию Харди-Вайнберга (p-значение)
rs10845295	c.103C > T p.Arg35Trp	CC – 0,29 CT – 0,46 TT – 0,25	CC – 0,25 (29) CT – 0,46 (55) TT – 0,29 (34)	0,22
rs12370363	c.423T > C p.Ala141=	TT – 0,64 TC – 0,31 CC – 0,05	TT – 0,60 (112) TC – 0,36 (67) CC – 0,04 (9)	0,97
rs10743938	c.484T > A p.Leu162Met	TT – 0,03 TA – 0,31 AA – 0,66	TT – 0,05 (9) TA – 0,30 (55) AA – 0,65 (119)	0,73
rs10845293	c.680C > T p.Ala227Val	CC – 0,26 CT – 0,47 TT – 0,27	CC – 0,37 (24) CT – 0,52 (34) TT – 0,11 (7)	0,61
rs10772423	c.718G > A p.Val240Ile	GG – 0,29 GA – 0,46 AA – 0,25	GG – 0,29 (16) GA – 0,59 (33) AA – 0,12 (7)	0,29

Примечание: * – частоты генотипов для ОНВ rs10845295 проанализированы только в основной группе, для ОНВ rs10845293 и rs10772423 – только в контрольной группе, для ОНВ rs12370363 и rs10743938 – как в основной, так и в контрольной группах.

Изучив неравновесие по сцеплению, мы обнаружили, что в основной группе три изученных ОНВ демонстрировали относительно высокие значения D' (0,54–0,77) при низких значениях r^2 ($\leq 0,17$), что указывало на редкую рекомбинацию между локусами при различающихся частотах аллелей. В контрольной группе для четырех ОНВ также отмечалось выраженное неравновесие по сцеплению (D' 0,49–0,96), при этом только ОНВ rs10845293 и rs10772423 характеризовались высоким значением r^2 (0,85), свидетельствующим о высокой степени корреляционной взаимосвязи между данными маркерами (рис. 1).

ОНВ rs10743938 был значимо ассоциирован с наличием БА: генотип AA чаще встречался среди лиц основной группы, тогда как генотипы TA и TT преобладали в группе контроля. Различия были значимы в общей, рецессивной и лог-аддитивной моделях, а также для аллелей (табл. 2). При анализе в лог-аддитивной модели значимость ассоциации данного ОНВ с заболеванием сохранялась после коррекции на пол, возраст и статус курения (отношение шансов (ОШ) 1,95 95% доверительный интервал (ДИ) (1,11–3,43), $p = 0,02$).

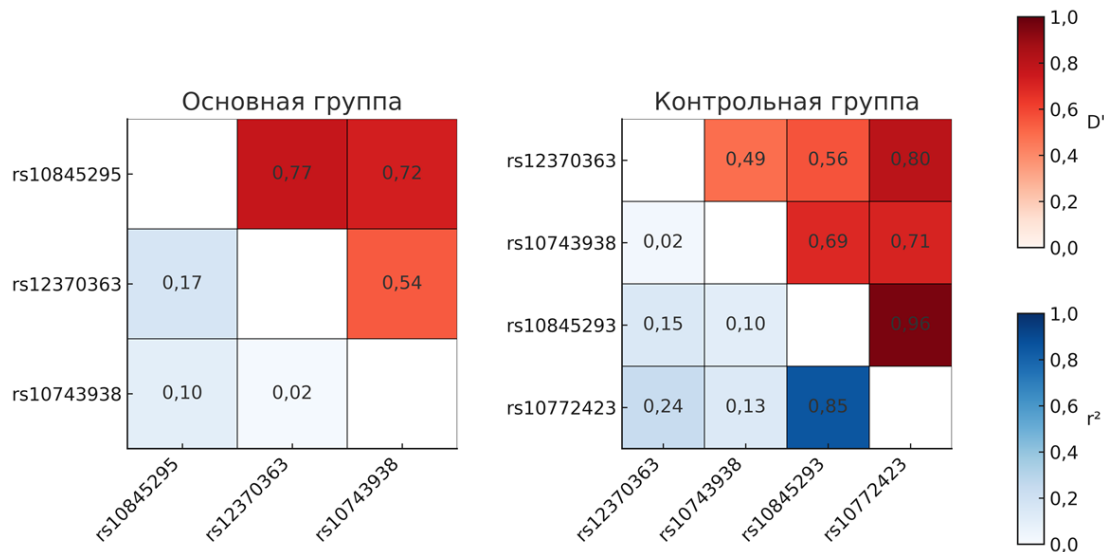


Рис. 1. Тепловая карта, демонстрирующая неравновесие по сцеплению (показатели D' и r^2) между полиморфизмами гена *TAS2R31* в основной и контрольной группах.

Таблица 2

Сравнение частот генотипов и аллелей ОНВ *TAS2R31* rs10743938 у больных БА и лиц группы контроля

Модель наследования	Генотипы и аллели	Частоты в основной группе (n)	Частоты в контрольной группе (n)	Значимость различий (p-значение)
Общая	AA	0,74 (85)	0,50 (34)	0,005
	TA	0,23 (26)	0,43 (29)	
	TT	0,03 (4)	0,07 (5)	
Рецессивная	AA	0,74 (85)	0,50 (34)	0,001
	TA+TT	0,26 (30)	0,50 (34)	
Лог-аддитивная	AA	0,74 (85)	0,50 (34)	0,002
	TA	0,23 (26)	0,43 (29)	
	TT	0,03 (4)	0,07 (5)	
Аллельная	A	0,85 (196)	0,71 (97)	0,001
	T	0,15 (34)	0,29 (39)	

При этом для ОНВ rs12370363 частоты генотипов у больных основной и контрольной группы значимо не отличались (табл. 3).

По результатам проведенного анализа, ОНВ rs10845295, rs12370363 и rs10743938 не были ассоциированы с особенностями показателей вентиляционной функции легких у больных БА (табл. 4).

Таблица 3

Сравнение частот генотипов и аллелей ОНВ *TAS2R31* rs12370363 у больных БА и лиц группы контроля

Модель наследования	Генотипы и аллели	Частоты в основной группе (n)	Частоты в контрольной группе (n)	Значимость различий (p-значение)
Общая	TT	0,60 (70)	0,59 (42)	0,20
	TC	0,33 (39)	0,40 (28)	
	CC	0,07 (8)	0,01 (1)	

Таблица 4

Показатели вентиляционной функции легких у больных БА с различными генотипами по ОНВ *TAS2R31*

Показатель	rs10845295			Значимость различий (p-значение)
	CC (1)	CT (2)	TT (3)	
ОФВ ₁ , % должн.	76,0 (59,0-92,0)	80,0 (63,0-96,0)	83,0 (68,0-97,0)	0,76 ₍₁₋₂₎ ; 0,26 ₍₁₋₃₎ ; 0,43 ₍₂₋₃₎
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	69,0 (64,8-78,1)	70,5 (60,3-78,1)	70,8 (61,8-77,7)	0,62 ₍₁₋₂₎ ; 0,92 ₍₁₋₃₎ ; 0,56 ₍₂₋₃₎
СОС ₂₅₋₇₅ , % должн.	45,0 (31,0-60,0)	48,0 (28,0-67,0)	48,0 (35,0-64,0)	0,95 ₍₁₋₂₎ ; 0,61 ₍₁₋₃₎ ; 0,64 ₍₂₋₃₎
ΔОФВ ₁ , %	8,0 (1,0-19,0)	9,5 (4,0-19,0)	7,0 (3,0-19,0)	0,59 ₍₁₋₂₎ ; 0,98 ₍₁₋₃₎ ; 0,63 ₍₂₋₃₎
	rs12370363			
	TT (1)	TC (2)	CC (3)	
ОФВ ₁ , % должн.	81,5 (66,0-97,0)	75,0 (55,0-95,0)	83,0 (72,0-87,0)	0,32 ₍₁₋₂₎ ; 0,98 ₍₁₋₃₎ ; 0,48 ₍₂₋₃₎
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	69,1 (61,6-77,6)	72,6 (60,5-78,5)	68,7 (63,3-76,1)	0,87 ₍₁₋₂₎ ; 0,94 ₍₁₋₃₎ ; 0,86 ₍₂₋₃₎
СОС ₂₅₋₇₅ , % должн.	45,0 (34,0-62,0)	48,0 (24,0-69,0)	48,0 (36,5-52,5)	0,92 ₍₁₋₂₎ ; 0,92 ₍₁₋₃₎ ; 0,94 ₍₂₋₃₎
ΔОФВ ₁ , %	7,0 (3,0-16,0)	10,0 (5,0-20,0)	14,0 (2,0-24,5)	0,33 ₍₁₋₂₎ ; 0,50 ₍₁₋₃₎ ; 0,83 ₍₂₋₃₎
	rs10743938			
	TT (1)	TA (2)	AA (3)	
ОФВ ₁ , % должн.	74,5 (61,5-83,0)	87,0 (67,0-94,0)	77,0 (62,0-96,0)	0,46 ₍₁₋₂₎ ; 0,60 ₍₁₋₃₎ ; 0,65 ₍₂₋₃₎
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	66,9 (59,7-73,2)	74,4 (62,9-80,7)	68,5 (61,5-75,2)	0,30 ₍₁₋₂₎ ; 0,68 ₍₁₋₃₎ ; 0,10 ₍₂₋₃₎
СОС ₂₅₋₇₅ , % должн.	44,0 (30,5-57,5)	54,5 (34,0-69,0)	44,0 (30,0-60,0)	0,54 ₍₁₋₂₎ ; 0,86 ₍₁₋₃₎ ; 0,24 ₍₂₋₃₎
ΔОФВ ₁ , %	10,5 (3,0-22,5)	7,0 (4,0-11,0)	9,0 (4,0-19,0)	0,68 ₍₁₋₂₎ ; 0,88 ₍₁₋₃₎ ; 0,53 ₍₂₋₃₎

Примечание: значимость различий указана для попарного сравнения носителей различных генотипов (1-2, 1-3 и 2-3); 1, 2 и 3 – порядковые номера генотипов, между которыми проводится сравнение.

Аналогичным образом, для всех трёх ОНВ статистически значимых различий уровня контроля БА между носителями различных генотипов не выявлено (табл. 5).

Таблица 5

Показатели контроля БА (в баллах АСТ) у больных с различными генотипами по ОНВ *TAS2R31*

rs10845295			Значимость различий (p-значение) *
CC (1)	CT (2)	TT (3)	
17,0 (13,0-22,0)	15,0 (11,0-20,0)	16,5 (12,0-21,0)	0,13 ₍₁₋₂₎ ; 0,38 ₍₁₋₃₎ ; 0,47 ₍₂₋₃₎
rs12370363			
TT (1)	TC (2)	CC (3)	
16,0 (11,0-21,0)	16,0 (12,0-21,0)	15,5 (11,5-19,5)	0,70 ₍₁₋₂₎ ; 0,68 ₍₁₋₃₎ ; 0,86 ₍₂₋₃₎
rs10743938			
TT (1)	TA (2)	AA (3)	
17,5 (9,0-24,5)	15,0 (12,0-17,0)	17,0 (11,0-21,0)	0,84 ₍₁₋₂₎ ; 0,77 ₍₁₋₃₎ ; 0,72 ₍₂₋₃₎

Примечание: значимость различий указана для попарного сравнения носителей различных генотипов (1-2, 1-3 и 2-3); 1, 2 и 3 – порядковые номера генотипов, между которыми проводится сравнение.

Дополнительно, мы провели корреляционный анализ ОНВ с индексом пачка-лет среди больных БА, который позволил установить значимую взаимосвязь

ОНВ rs10743938 с данным показателем ($\rho = 0,21$, $p = 0,03$). Таким образом, большее число аллелей А в генотипе по ОНВ rs10743938 сопровождалось более вы-

соким значением пачка-лет. При этом ОНВ rs10845295 и rs12370363 не продемонстрировали значимых корреляций ($p = 0,03$, $p = 0,74$ и $p = -0,01$, $p = 0,90$ соответственно). В рецессивной модели носители генотипа AA по rs10743938 чаще встречались среди куривших больных, по сравнению с не курившими (76,5% против 59,8%, $p = 0,03$), а также среди больных с индексом пачка-лет ≥ 10 , по сравнению с теми, у кого данный индекс составлял < 10 (88,9% против 67,9%, $p = 0,03$). При анализе в лог-аддитивной модели ассоциация ОНВ rs10743938 с курением не зависела от пола и возраста (ОШ 1,9 95%ДИ(1,02-3,75), $p = 0,04$ и ОШ 3,5 95%ДИ(1,03-12,19), $p = 0,04$ при использовании в качестве зависимой переменной курения с любым стажем и курения с градацией ≥ 10 и < 10 пачка-лет соответственно).

В ходе настоящего исследования мы показали, что в изученном фрагменте гена и в обследованной выборке *TAS2R31* не демонстрировал признаков гипервариабельности: число обнаруженных ОНВ оказалось ограниченным и не соответствовало данным о крайне высокой плотности полиморфизмов в референсных популяциях. Ранее, N.Roudnitzky et al. также исследовали *TAS2R31* методом секвенирования по Сэнгеру и выявили только 8 распространенных ОНВ: rs10845295 (p.Arg35Trp), rs12370363 (p.Ala141Ala), rs10743938 (p.Leu162Val/Leu162Met), rs10845294 (p.Gln217Glu), rs10845293 (p.Ala227Val), rs10772423 (p.Val240Ile), rs116737741 (p.Ser248Ser) и rs12318612 (p.Pro276Arg) [8]. При этом у обследованных нами лиц rs10845294 (p.Gln217Glu) отсутствовал, а rs116737741 (p.Ser248Ser) и rs12318612 (p.Pro276Arg) не были включены в анализируемый участок гена.

Среди двух ОНВ, для которых был проведен ассоциативный анализ с наличием БА, статистически значимая взаимосвязь с заболеванием была обнаружена для rs10743938. Дополнительно, среди больных БА, этот же ОНВ показал взаимосвязь с курением, не зависящую от пола и возраста. При этом, как с БА, так и с курением был ассоциирован один и тот же частый генотип – AA. Нам не удалось обнаружить исследований, изучавших роль rs10743938 в формировании каких-либо фенотипических признаков. Известно, что данный миссенс-вариант локализуется во второй внеклеточной петле рецептора (ECL2) между четвертым и пятым трансмембранными доменами и, согласно результатам биоинформатического анализа с помощью сервисов PolyPhen-2 и PredictSNP2, прогнозирующих функциональную значимость аминокислотных замен, характеризуется как доброкачественный, то есть, с высокой вероятностью не приводящий к грубому нарушению функции рецептора. Несмотря на то, что rs10743938 расположен в центре консенсусного мотива N-гликозилирования Asn-X-Ser [9], маловероятно, что данный ОНВ приводит к нарушению гликозилирования, поскольку замена Leu на Met не приводит к изменению мотива. Тем не менее, ECL2 является важным

доменом *TAS2R* и участвует в формировании входа к связывающему карману рецептора [10, 11], что не позволяет полностью исключить возможность более тонкого функционального влияния rs10743938, не выявляемого известными *in silico* подходами. В качестве гипотезы можно предположить, что аллель А, по сравнению с аллелем Т, может быть ассоциирован со сниженной функциональной активностью рецептора, что, с одной стороны, может влиять на сенсорное восприятие компонентов табачного дыма и курительное поведение, а с другой – модифицировать эффекты рецептора, связанные с модуляцией воспалительных реакций и тонуса гладкой мускулатуры бронхов. Альтернативным объяснением обнаруженных ассоциаций может быть сцепленное состояние rs10743938 с другим, до настоящего времени не идентифицированным функционально значимым ОНВ в *TAS2R31* или соседних генах.

Ограничением проведенного исследования можно считать небольшой размер выборки больных БА и лиц контрольной группы. Тем не менее, необходимо учитывать, что работа носит пилотный характер и была направлена не только на поиск ассоциаций ОНВ *TAS2R31* с заболеванием и сопутствующими фенотипическими характеристиками, но, прежде всего, на верификацию частоты встречаемости различных аллельных вариантов, учитывая информацию о большой плотности ОНВ в данном гене. Ещё одним ограничением является то, что нам не удалось проанализировать взаимосвязь с развитием БА и характеристиками заболевания для всех генотипированных ОНВ. Это было обусловлено различным влиянием использованных способов очистки продуктов секвенирующей реакции на профиль качества хроматограмм: для части образцов высокое качество прочтений достигалось преимущественно в 5'-области, для других – в 3'-области, что снижало сопоставимость данных в отдельных позициях. Основываясь на полученном опыте, при планировании секвенирования мы рекомендуем, с одной стороны, использовать единый способ очистки продуктов секвенирования для всех образцов, а с другой – заранее подбирать и тестировать набор для очистки с учетом требуемого качества прочтений в нужном участке ампликона, чтобы обеспечить сопоставимое покрытие целевого региона у всех участников исследования.

Выводы

Проведенное пилотное исследование показало, что, по крайней мере, в обследованной выборке больных БА и практически здоровых добровольцев спектр ОНВ в гене *TAS2R31* оказался более ограниченным, чем можно было бы ожидать, исходя из данных открытых референсных популяционных баз. Это наблюдение подчеркивает необходимость прямой валидации информации о вариабельности кандидатных генов в конкретных популяциях, полученной с использованием разных методологических подходов.

Согласно полученным нами результатам, ОНВ rs10743938 может являться маркером, ассоциированным с БА, вне зависимости от пола, возраста и статуса курения, а также с курением у больных БА, после коррекции на пол и возраст обследованных пациентов. Вместе с тем, мы не выявили взаимосвязи с показателями вентиляционной функции легких и контролем заболевания ни для одного из проанализированных ОНВ.

Перспективным направлением дальнейших исследований представляется валидация выявленных ассоциаций в независимых выборках большей численности, а также более тщательное секвенирование *TAS2R31* и его фланкирующих регуляторных участков для выявления дополнительных частых ОНВ. Это позволит идентифицировать дополнительные частые ОНВ и гаплотипы, а также уточнить, вызваны ли обнаруженные в настоящей работе эффекты непосредственно rs10743938 или же они являются следствием его сцепления с другими функционально значимыми

вариантами. Кроме того, представляется необходимым проведение функциональной характеристики *TAS2R31*, экспрессированных на эпителии дыхательных путей и лейкоцитах, что будет способствовать более глубокому пониманию потенциальной роли данных рецепторов для патогенеза БА.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

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

Funding Sources

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

ЛИТЕРАТУРА

1. 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>. Erratum in: *J. Transl. Med.* 2021. Vol. 19, Iss.1. Article number: 478. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03137-1>
2. 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>
3. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S., 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>
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. Минеев В.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Эктопические вкусовые рецепторы *TAS2R31* в сыворотке крови при различных вариантах бронхиальной астмы // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021. №1. С.68–71. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-68-71>
6. Allen A.L., McGeary J.E., Knopik V.S., Hayes J.E. Bitterness of the non-nutritive sweetener acesulfame potassium varies with polymorphisms in *TAS2R9* and *TAS2R31* // *Chem. Senses.* 2013. Vol.38, Iss.5. P.379–389. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt017>
7. Hayes J.E., Feeney E.L., Nolden A.A., McGeary J.E. Quinine bitterness and grapefruit liking associate with allelic variants in *TAS2R31* // *Chem. Senses.* 2015. Vol.40, Iss.6. P.437–443. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjv027>
8. Roudnitzky N., Behrens M., Engel A., Kohl S., Thalmann S., Hübner S., Lossow K., Wooding S.P., Meyerhof W. Receptor polymorphism and genomic structure interact to shape bitter taste perception // *PLoS Genet.* 2015. Vol.11, Iss.9. Article number: e1005530. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005530>
9. Kasturi L., Eshleman J.R., Wunner W.H., Shakin-Eshleman S.H. The hydroxy amino acid in an Asn-X-Ser/Thr sequon can influence N-linked core glycosylation efficiency and the level of expression of a cell surface glycoprotein // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol.270, Iss.24. P.14756–14761. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.24.14756>
10. Avlani V.A., Gregory K.J., Morton C.J., Parker M.W., Sexton P.M., Christopoulos A. Critical role for the second extracellular loop in the binding of both orthosteric and allosteric G protein-coupled receptor ligands // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol.282, Iss.35. P.25677–25686. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702311200>
11. Behrens M., Ziegler F. Structure-function analyses of human bitter taste receptors—where do we stand? // *Molecules.* 2020. Vol.25, Iss.19. Article number: 4423. <https://doi.org/10.3390/molecules25194423>

REFERENCES

1. 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>. Erratum in: *J. Transl. Med.* 2021; 19(1):478. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03137-1>

2. 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>
3. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S., 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>
4. 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. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2025; (95):8–17. (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-95-8-17>
5. Mineev V.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. Ectopic taste buds TAS2R31 in blood serum in different types of bronchial asthma. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal = Pacific Medical Journal* 2021; (1):68–71. (in Russian) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-68-71>
6. Allen A.L., McGeary J.E., Knopik V.S., Hayes J.E. Bitterness of the non-nutritive sweetener acesulfame potassium varies with polymorphisms in TAS2R9 and TAS2R31. *Chem. Senses* 2013; 38(5):379–389. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt017>
7. Hayes J.E., Feeney E.L., Nolden A.A., McGeary J.E. Quinine bitterness and grapefruit liking associate with allelic variants in TAS2R31. *Chem. Senses* 2015; 40(6):437–443. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjv027>
8. Roudnitzky N., Behrens M., Engel A., Kohl S., Thalmann S., Hübner S., Lossow K., Wooding S.P., Meyerhof W. Receptor polymorphism and genomic structure interact to shape bitter taste perception. *PLoS Genet.* 2015; 11(9):e1005530. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005530>
9. Kasturi L., Eshleman J.R., Wunner W.H., Shakin-Eshleman S.H. The hydroxy amino acid in an Asn-X-Ser/Thr sequon can influence N-linked core glycosylation efficiency and the level of expression of a cell surface glycoprotein. *J. Biol. Chem.* 1995; 270(24):14756–14761. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.24.14756>
10. Avlani V.A., Gregory K.J., Morton C.J., Parker M.W., Sexton P.M., Christopoulos A. Critical role for the second extracellular loop in the binding of both orthosteric and allosteric G protein-coupled receptor ligands. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(35):25677–25686. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702311200>
11. Behrens M., Ziegler F. Structure-function analyses of human bitter taste receptors-where do we stand? *Molecules* 2020; 25(19):4423. <https://doi.org/10.3390/molecules25194423>

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

Олеся Олеговна Некрасова, 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

Конеv Андрей Викторович, 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

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

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

Author information:

Denis E. Naumov, PhD (Med.), Head of Laboratory, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: denn1985@bk.ru

Olesya O. Nekrasova, 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. Konev, 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

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

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

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

*Поступила 10.10.2025
Принята к печати 11.12.2025*

*Received October 10, 2025
Accepted December 11, 2025*
