

УДК 616.248:612.017.1:612.112.94/.95:612.085.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-94-103

ВЛИЯНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 НА ЭКСПРЕССИЮ РЕЦЕПТОРОВ ГОРЬКОГО ВКУСА TAS2R В МОНОЦИТАХ И ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

А.В.Конев

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Интерлейкин-4 (ИЛ-4) является одним из ключевых медиаторов Th2-воспаления при бронхиальной астме и способен глубоко перестраивать рецепторный профиль моноцитов. Вместе с тем данные о воздействии ИЛ-4 на экспрессию рецепторов горького вкуса семейства (TAS2R) в циркулирующих иммунных клетках в настоящее время отсутствуют. **Цель.** Охарактеризовать влияние рекомбинантного ИЛ-4 на белковую экспрессию TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20, TAS2R31 и TAS2R38 в субпопуляциях моноцитов и лимфоцитов периферической крови здоровых доноров в условиях *in vitro*. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на мононуклеарах периферической крови 10 здоровых добровольцев. Клетки инкубировали в течение 24 часов с рекомбинантным ИЛ-4 в концентрациях 0,1, 1 и 10 нг/мл. Экспрессию TAS2R оценивали методом проточной цитометрии с анализом доли TAS2R-положительных клеток и нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI). Для статистической обработки применяли критерий Пейджа и критерий Вилкоксона для связанных выборок. **Результаты.** В контрольных условиях все шесть исследованных рецепторов определялись как в моноцитах, так и в лимфоцитах, однако их базальная экспрессия была существенно выше в моноцитах. ИЛ-4 оказывал выраженное дозозависимое ингибирующее влияние на экспрессию TAS2R преимущественно в моноцитах. Монотонный нисходящий тренд был выявлен для TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14 и TAS2R38, тогда как для TAS2R31 значимых изменений не отмечалось. Наиболее выраженное снижение nMFI в моноцитах наблюдалось для TAS2R38, TAS2R14 и TAS2R5. Для TAS2R20 был характерен двухфазный ответ: увеличение доли моноцитов, экспрессирующих TAS2R20, при минимальной дозе ИЛ-4 сочеталось со снижением nMFI при дозе 10 нг/мл. В лимфоцитах влияние ИЛ-4 было значительно менее выраженным; несмотря на наличие отдельных статистических трендов, биологически значимых изменений экспрессии TAS2R не выявлялось. **Заключение.** В ходе пилотного *in vitro* эксперимента выявлено монотонное снижение уровня экспрессии TAS2R в моноцитах периферической крови под действием ИЛ-4. Полученные данные расширяют представления о субпопуляционно- и рецептор-специфическом влиянии Th2-цитокиновой среды на TAS2R-зависимую иммунорегуляцию и позволяют рассматривать ИЛ-4 в качестве потенциального фактора, снижающего хемосенсорную и антимикробную готовность миелоидных клеток у пациентов с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: интерлейкин 4, TAS2R, моноциты, лимфоциты, проточная цитометрия, бронхиальная астма, Th2-воспаление.

THE EFFECT OF IL-4 ON THE EXPRESSION OF TAS2R BITTER TASTE RECEPTORS IN HUMAN PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES AND LYMPHOCYTES *IN VITRO*

A.V.Konev

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

SUMMARY. Introduction. Interleukin-4 (IL-4) is a key mediator of Th2 inflammation in asthma and is capable of

Контактная информация

Андрей Викторович Конев, аспирант, 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, 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. Влияние ИЛ-4 на экспрессию рецепторов горького вкуса TAS2R в моноцитах и лимфоцитах периферической крови человека *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.94–103. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-94-103

For citation:

Konev A.V. The effect of IL-4 on the expression of TAS2R bitter taste receptors in human peripheral blood monocytes and lymphocytes *in vitro*. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):94–103 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-94-103

profoundly altering the receptor profile of monocytes. However, data on the effect of IL-4 on the expression of the bitter taste receptor family (TAS2R) in circulating immune cells are currently lacking. **Aim.** To characterize the effect of recombinant IL-4 at physiologically and pathophysiologically relevant concentrations on the protein expression of TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20, TAS2R31, and TAS2R38 in subsets of monocytes and lymphocytes from the peripheral blood of healthy donors *in vitro*. **Materials and methods.** The study was performed on peripheral blood mononuclear cells from 10 healthy volunteers. The cells were incubated for 24 hours with recombinant IL-4 at concentrations of 0.1, 1, and 10 ng/ml. TAS2R expression was assessed by flow cytometry on a FACSCanto II with analysis of the proportion of TAS2R-positive cells and normalized median fluorescence intensity (nMFI). Page's test and Wilcoxon's test for related samples were used for statistical processing. **Results.** Under control conditions, all six studied receptors were detected in both monocytes and lymphocytes; however, their basal expression was significantly higher in monocytes. IL-4 exerted a pronounced dose-dependent inhibitory effect on TAS2R expression predominantly in monocytes. A monotonic downward trend was found for TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, and TAS2R38, while no significant changes were observed for TAS2R31. The most pronounced decrease in nMFI in monocytes was observed for TAS2R38, TAS2R14, and TAS2R5. TAS2R20 exhibited a biphasic response: an increase in the proportion of monocytes expressing TAS2R20 at the minimum dose of IL-4 was combined with a decrease in nMFI at 10 ng/ml. In lymphocytes, the effect of IL-4 was much less pronounced. Despite the presence of individual statistical trends, no biologically significant changes in TAS2R expression were detected. **Conclusion.** In a pilot *in vitro* experiment, IL-4 was associated with a monotonic decrease in TAS2R expression in peripheral blood monocytes, with relative stability of TAS2R31 and minimal effect in lymphocytes. These data expand our understanding of the subpopulation- and receptor-specific influence of the Th2 cytokine environment on TAS2R-dependent immunoregulation and suggest that IL-4 may be a potential factor in reducing the chemosensory and antimicrobial readiness of myeloid cells in asthma.

Key words: IL-4, TAS2R, monocytes, lymphocytes, flow cytometry, asthma, Th2 inflammation.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с высокой глобальной распространённостью и существенным социально-экономическим бременем. У значительной части пациентов ключевую роль в патогенезе играет иммунное воспаление 2-го типа. Активированные Т-хелперы (Th) 2-го типа, тучные клетки и врождённые лимфоидные клетки группы 2 формируют цитокиновую среду, в которой центральное место занимает интерлейкин-4 (ИЛ-4) [1]. ИЛ-4 индуцирует процесс изотипического переключения в В-лимфоцитах, заставляя их переходить с синтеза иммуноглобулина (Ig)M/IgD на IgE, тормозит Th1-ответ и кардинально перепрограммирует рецепторный и транскрипционный профиль моноцитов и макрофагов, подавляя часть рецепторов врождённого иммунитета и ослабляя антимикробный потенциал этих клеток [2, 3]. Следствием хронического Th2-воспаления является нарушение барьерной и антимикробной защиты слизистых, что во многом обуславливает роль инфекционных агентов в обострениях и прогрессировании БА [4].

На этом фоне в последние годы привлекает внимание принципиально новая область – исследование рецепторов горького вкуса семейства 2 типа (TAS2R) как внеоральных хеморецепторов, встроенных в систему иммунного надзора. У человека идентифицировано 25 функциональных изоформ TAS2R, относящихся к суперсемейству рецепторов, сопряжённых с G-белком [5]. Помимо общеизвестной роли в ротовой полости, эти рецепторы экспрессируются в тканях дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой систем, и, что принципиально важно, в иммунных клетках. Локализация различных изоформ TAS2R показана в нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, моноцитах и

макрофагах [6–8], что свидетельствует о существовании функциональной хемосенсорной подсистемы в составе циркулирующего пула лейкоцитов.

Данные о функциональной роли TAS2R в иммунных клетках указывают на их тесную связь с механизмами врождённого иммунитета. Рецептор TAS2R38 на нейтрофилах и миелоидных клетках идентифицирован как сенсор бактериальных сигналов кворумного зондирования (в частности, N-(3-оксодеканонил)-L-гомосерин-лактона *Pseudomonas aeruginosa*), активирующий антимикробный ответ [9]. Стимуляция TAS2R на макрофагах усиливает фагоцитоз через механизмы, зависящие от Ca^{2+} , а также оксида азота и циклического гуанозинмонофосфата [10]. Активация TAS2R20 защищает моноциты и макрофаги от оксидативного повреждения [8]. В лимфоцитах экспрессия TAS2R38 нарастает при активации и характерна для клеток памяти, а рецепторная стимуляция регулирует миграционное поведение клеток [7]. Таким образом, TAS2R не только регистрируют химические сигналы микробного происхождения, но и участвуют в координации эффекторных функций различных субпопуляций иммунных клеток.

Связь рецепторов горького вкуса с патологией дыхательных путей подкреплена как функциональными, так и клинико-генетическими данными. В слизистой оболочке носа и околоносовых пазух TAS2R регулируют выделение ИЛ-25 специализированными хемосенсорными клетками. Этот процесс активирует иммунный ответ второго типа, что играет ключевую роль в развитии хронического воспаления и формировании полипов в полости носа [11]. Пилотный анализ экспрессии TAS2R в назальном эпителии больных БА выявил значимую апрегуляцию TAS2R20, уровень ко-

торой обратно ассоциирован с контролем заболевания по данным теста АСТ (Asthma Control Test) [12]. В независимом анализе повышение экспрессии TAS2R5 и TAS2R20 было ассоциировано с Th17-опосредованным воспалением и ремоделированием бронхов [13]. Совокупность этих данных убедительно свидетельствует о вовлечённости подтипов рецепторов TAS2R в ключевые патогенетические механизмы БА.

Несмотря на накопленный массив данных, ключевой вопрос патогенеза остается открытым: каким образом Th2-опосредованное воспаление, типичное для БА, модулирует паттерн экспрессии TAS2R в циркулирующих лейкоцитах. В частности, для ИЛ-4 доказана способность трансформировать фенотип моноцитов, подавляя активность ряда антимикробных компонентов и сенсоров врожденного иммунитета [2, 3, 14]. Однако остается неясным, затрагивает ли этот эффект белковую экспрессию TAS2R и носит ли он рецептор-специфический характер. Прояснение этого момента может иметь важное патогенетическое значение.

Для восполнения этого пробела были выбраны TAS2R5, TAS2R20 и TAS2R38 как рецепторы, наиболее явно связанные, по данным литературы, с иммунными и респираторными механизмами, а также TAS2R4, TAS2R14 и TAS2R31 как дополнительные представители семейства TAS2R для оценки более широкого паттерна TAS2R-ответа на ИЛ-4.

Целью настоящего исследования было определить эффект рекомбинантного ИЛ-4 в физиологически и патофизиологически релевантных концентрациях на белковую экспрессию TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20, TAS2R31 и TAS2R38 в субпопуляциях моноцитов и лимфоцитов периферической крови здоровых доноров в условиях *in vitro*.

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 и 2024 гг. 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».

Работа была выполнена на мононуклеарах периферической крови. Донорами биоматериала выступили практически здоровые добровольцы ($n = 10$; медиана возраста – 38 [33; 43] лет; 6 мужчин и 4 женщины) без нарушений функции внешнего дыхания, острых инфекционных заболеваний на момент забора крови, атопических и аутоиммунных заболеваний в анамнезе, не принимавших антигистаминные, глюкокортикостероидные или иные иммуномодулирующие препараты в течение не менее 4 недель до включения в исследова-

ние, без табакокурения.

Целевая популяция клеток выделялась стандартным методом центрифугирования на градиенте плотности фикола (1,077 г/см³). Выделенные мононуклеары ресуспендировали в полной культуральной среде (RPMI-1640, 10% эмбриональная телячья сыворотка, 1% пенициллин/стрептомицин) и использовали для последующих экспериментов. Жизнеспособность клеток перед постановкой экспериментов составляла не менее 95% (оценка методом исключения 0,4% раствора трипанового синего).

Клеточную фракцию инкубировали 24 часа при 37 °C, 5% CO₂ в присутствии рекомбинантного ИЛ-4 человека в концентрациях 0,1; 1 и 10 нг/мл [3]. В рамках данной *in vitro*-модели концентрацию 0,1 нг/мл рассматривали как низкую, приближенную к физиологическому уровню цитокиновой стимуляции, тогда как концентрации 1 и 10 нг/мл использовали для моделирования усиленного ИЛ-4-зависимого сигнала, характерного для воспалительного микроокружения, иначе говоря, патофизиологические концентрации. Контрольные образцы содержали только культуральную среду без добавления цитокина. Все условия воспроизвели в двух параллелях, результаты усредняли перед статистическим анализом, поскольку повторы отражали техническую, а не биологическую вариабельность; единицей анализа являлся 1 донор. Далее клетки отмывали фосфатно-солевым буфером, блокировали неспецифическое связывание добавлением человеческого иммуноглобулина G (Affinity Biosciences, КНП), 50 мкг/мл, в течение 10 минут. Инкубировали с первичными поликлональными антителами к TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20, TAS2R31 и TAS2R38 производства Affinity Biosciences (КНП), разведение 1:100, в течение 30 минут при 4 °C в растворе фосфатно-солевого буфера. После отмывки добавляли вторичные антитела, конъюгированные с аллофикоцианином. Отрицательный контроль содержал только вторичные антитела.

Анализ проводили на проточном цитометре SinoCyte (BioSino Inc, КНП). Субпопуляции лимфоцитов и моноцитов разделяли по параметрам прямого и бокового светорассеяния. Результаты выражали двумя способами: как долю TAS2R-положительных клеток (%) и как нормализованную медианную интенсивность флуоресценции (nMFI), рассчитанную как отношение MFI опытного образца к MFI клеток, окрашенных только вторичными антителами. Показатель nMFI позволяет количественно оценить уровень рецепторной экспрессии независимо от неспецифического фонового окрашивания. Технические артефакты выявляли путём визуального контроля и сравнения значений nMFI по всем шести рецепторам одновременно: синхронное отклонение показателей одного донора более чем на два межквартильных интервала от группового медианного значения во всех измеренных рецепторах расценивали как признак артефакта на уровне лунки и основание

для исключения данного образца из анализа.

Основные статистические расчеты выполняли в программном пакете Python (scipy.stats, Нидерланды). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [Q1; Q3]. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро-Уилка, ввиду отклонения от нормальности использовали непараметрические методы. Для оценки дозозависимого тренда применяли критерий Пейджа (Page trend test) как единый тест на монотонность ответа, с целью снизить проблему множественных сравнений. Направление тренда (нисходящее или восходящее) задавали *a priori* для каждого рецептора и субпопуляции, исходя из известных иммуносупрессивных эффектов ИЛ-4 [2, 3, 14]. Парные сравнения каждой дозы ИЛ-4 с контролем выполняли критерием Вилкоксона для связанных выборок. В связи с поисковым характером исследования и ограниченным объемом выборки парные *p*-значения следует интерпретировать как индикативные. Первичной конечной точкой считали изменение nMFI TAS2R в моноцитах. Анализ доли TAS2R-положитель-

ных клеток в лимфоцитарной субпопуляции рассматривали как вторичный, поисковый. Поправку Бенджамини-Хохберга (FDR) применяли для коррекции на множественные сравнения. Статистически значимым считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Так, в контрольных условиях все шесть исследованных рецепторов семейства TAS2R были обнаружены как в лимфоцитах, так и в моноцитах периферической крови, однако их профиль существенно различался между субпопуляциями (табл. 1). При сравнении двух субпопуляций более выраженная экспрессия рецепторов выявлялась в моноцитах: именно в этой клеточной фракции регистрировались более высокие значения nMFI, тогда как в лимфоцитах показатели оставались близкими к единице. Это указывало на минимальное присутствие исследуемых белков в лимфоцитарной популяции и одновременно обосновывало дальнейший акцент анализа на моноцитарном звене ответа.

Таблица 1

Базальный уровень экспрессии рецепторов TAS2R в субпопуляциях мононуклеаров периферической крови в контрольных условиях эксперимента, Ме [Q1; Q3]

Показатель		Подтипы рецепторов TAS2R					
		TAS2R4	TAS2R5	TAS2R14	TAS2R20	TAS2R31	TAS2R38
Моноциты	доля, %	3,3 [2,2;6,3]	43,3 [8,4;65,3]	50,0 [16,0;62,9]	43,4 [35,0;65,9]	72,5 [43,4;80,2]	75,9 [48,2;79,7]
	nMFI	1,06 [0,98;1,32]	2,15 [1,32;2,50]	2,34 [1,53;3,07]	2,48 [1,64;3,10]	3,41 [2,34;3,89]	3,97 [2,55;4,76]
Лимфоциты	доля, %	1,7 [0,5;3,7]	4,3 [2,1;9,6]	6,5 [5,7;10,0]	4,7 [3,3;11,4]	8,0 [6,1;16,6]	9,6 [8,4;14,1]
	nMFI	1,03 [1,01;1,05]	1,02 [0,98;1,06]	1,06 [1,03;1,10]	1,06 [1,02;1,08]	1,10 [1,03;1,17]	1,07 [1,05;1,11]

После внесения ИЛ-4 характер ответа зависел как от клеточной субпопуляции, так и от исследуемого рецептора. Наиболее последовательные изменения были выявлены в моноцитах, где повышение концентрации цитокина сопровождалось преимущественным снижением экспрессии ряда рецепторов TAS2R. По критерию Пейджа статистически значимый нисходящий тренд был установлен для TAS2R14, TAS2R38, TAS2R5 и TAS2R4, что указывает на согласованное уменьшение интенсивности рецепторной экспрессии при увеличении дозы ИЛ-4. В отличие от этих рецепторов, TAS2R20 характеризовался нелинейной реакцией: при минимальной концентрации цитокина отмечалось первоначальное усиление отдельных показателей, тогда как при максимальной концентрации преобладало снижение nMFI. Поэтому результат кри-

терия Пейджа для TAS2R20 не рассматривался как подтверждение монотонного нисходящего тренда. Для TAS2R31 статистически значимых изменений в моноцитах не выявлено. Подробные количественные данные представлены в таблицах 2 и 3.

Наиболее выраженное ингибирующее действие ИЛ-4 было выявлено для nMFI TAS2R38 в моноцитах (рис. 1). Несмотря на небольшую непоследовательность медианных значений между дозами, индивидуальная динамика у большинства доноров подтверждала общий нисходящий тренд. Сходное, но менее выраженное снижение nMFI наблюдалось для TAS2R14 и TAS2R5, преимущественно при средних и максимальных концентрациях ИЛ-4. Следовательно, эффект цитокина для этих рецепторов проявлялся главным образом снижением интенсивности экспрессии.

Таблица 2

Характеристика влияния ИЛ-4 на экспрессию TAS2R в моноцитах, Me [Q1; Q3]

Рецептор	Показатель	Контроль	Концентрация ИЛ-4, количество доноров, p по критерию Вилкоксона			p тренда по критерию Пейджа	N
			0,1 нг/мл, n = 10	1 нг/мл, n = 9	10 нг/мл, n = 10		
TAS2R4	%TAS2R ⁺	3,3 [2,2;6,3]	3,1 [1,5;12,6] p = 0,7695	2,5 [1,7;8,2] p = 0,8203	3,3 [1,8;4,2] p = 0,1934	0,3221	0,6
	nMFI	1,06 [0,98;1,32]	1,04 [0,92;1,27] p = 0,4922	1,03 [0,88;1,20] p = 0,0742	0,97 [0,88;1,08] p = 0,0371*	0,0323*	0,8
TAS2R5	%TAS2R ⁺	43,3 [8,4;65,3]	29,5 [13,1;64,8] p = 0,5566	12,8 [8,2;23,7] p = 0,0742	15,5 [8,1;17,8] p = 0,0488*	0,0323*	0,7
	nMFI	2,15 [1,32;2,50]	1,74 [1,23;2,58] p = 0,4316	1,38 [1,09;1,63] p = 0,0195*	1,21 [1,13;1,27] p = 0,0273*	0,0077*	0,7
TAS2R14	%TAS2R ⁺	50,0 [16,0;62,9]	44,6 [19,5;56,3] p = 0,5566	24,1 [11,1;40,7] p = 0,0547	29,9 [22,6;33,4] p = 0,0488*	0,0248*	0,7
	nMFI	2,34 [1,53;3,07]	2,12 [1,58;2,90] p = 0,5566	1,47 [1,17;1,86] p = 0,0078*	1,46 [1,23;1,62] p = 0,0098*	0,0013*	0,8
TAS2R20	%TAS2R ⁺	43,4 [35,0;65,9]	59,0 [34,5;75,5] p = 0,0273*	39,2 [24,2;76,3] p = 0,8203	32,9 [10,6;60,6] p = 0,1602	0,4087	0,6
	nMFI	2,48 [1,64;3,10]	2,74 [2,00;2,85] p = 0,2754	1,75 [1,30;2,44] p = 0,5469	1,61 [1,35;2,14] p = 0,0098*	0,0248*	0,8
TAS2R31	%TAS2R ⁺	72,5 [43,4;80,2]	73,6 [49,3;87,0] p = 0,1602	69,3 [41,0;84,0] p = 0,2031	70,0 [23,7;82,0] p = 0,9219	0,7181	0,4
	nMFI	3,41 [2,34;3,89]	3,18 [2,65;3,58] p = 0,8457	2,99 [2,14;3,91] p = 0,6523	2,59 [1,87;3,08] p = 0,1934	0,1778	0,7
TAS2R38	%TAS2R ⁺	75,9 [48,2;79,7]	82,8 [50,5;84,7] p = 0,3750	43,4 [40,7;81,7] p = 0,4258	53,5 [36,3;76,9] p = 0,1602	0,0829	0,6
	nMFI	3,97 [2,55;4,76]	3,83 [2,41;5,15] p = 0,9219	2,00 [1,72;3,33] p = 0,0742	2,35 [1,71;2,75] p = 0,0098*	0,0006*	0,9

Примечание к таблицам 2 и 3: * – различия статистически значимы по соответствующему критерию ($p < 0,05$), p в ячейках концентраций рассчитано по критерию Вилкоксона для связанных выборок при сравнении соответствующей концентрации ИЛ-4 с контролем, p в отдельном столбце рассчитано по критерию Пейджа и отражает значимость монотонного дозозависимого тренда; n = 9 при концентрации 1 нг/мл ИЛ-4, так как один донор исключён ввиду выявленного технического артефакта; N – доля доноров со снижением показателя относительно контроля при концентрации 10 нг/мл ИЛ-4.

Отдельного рассмотрения требовал TAS2R20, поскольку его реакция на ИЛ-4 не соответствовала простой модели дозозависимого подавления. При низкой концентрации цитокина наблюдалось увеличение доли TAS2R20⁺ моноцитов, тогда как при максимальной концентрации более заметным становилось снижение nMFI. Такая разнонаправленная динамика указывает на двухфазный характер ответа и не позволяет трактовать изменения как монотонное ингибирование. Для TAS2R4 эффект ИЛ-4 был менее выраженным и проявлялся только при максимальной концентрации цитокина. TAS2R31, напротив, сохранял относительную стабильность по обоим анализируемым показателям, что отличало его от рецепторов с более выраженной

чувствительностью к ИЛ-4.

В лимфоцитах влияние ИЛ-4 на экспрессию TAS2R было значительно менее выраженным, чем в моноцитах (табл. 3). При оценке нормализованной интенсивности флуоресценции отмечалось статистически значимое снижение экспрессии TAS2R14 при использовании всех трех концентраций ИЛ-4 (0,1 нг/мл: $p = 0,027$; 1 нг/мл: $p = 0,006$; 10 нг/мл: $p = 0,012$). Данное изменение характеризовалось наличием монотонного тренда ($p = 0,004$ по критерию Пейджа). Однако абсолютные значения изменений составляли $\Delta \approx 0,02-0,03$ единицы nMFI, что было сопоставимо с вариабельностью метода измерения и не имело биологической значимости.

Таблица 3

Характеристика влияния ИЛ-4 на экспрессию TAS2R в лимфоцитах, Me [Q1; Q3]

Рецептор	Показатель	Контроль	Концентрация ИЛ-4, количество доноров, p по критерию Вилкоксона			p тренда по критерию Пейджа	N
			0,1 нг/мл	1 нг/мл	10 нг/мл		
TAS2R4	%TAS2R ⁺	1,7 [0,5;3,7]	1,2 [0,4;2,9] p = 0,1055	1,8 [0,6;3,4] p = 0,5703	1,6 [0,5;2,1] p = 0,1602	0,1783	0,7
	nMFI	1,03 [1,01;1,05]	1,02 [1,00;1,03] p = 0,1934	1,03 [0,98;1,04] p = 0,4609	1,03 [1,00;1,05] p = 0,4922	0,3133	0,5
TAS2R5	%TAS2R ⁺	4,3 [2,1;9,6]	4,1 [2,5;5,7] p = 0,2324	3,5 [2,6;5,2] p = 0,2754	3,6 [1,5;4,5] p = 0,0195*	0,0271*	0,8
	nMFI	1,02 [0,98;1,06]	1,02 [1,00;1,05] p = 1,0000	1,02 [0,98;1,07] p = 0,7695	1,01 [0,98;1,06] p = 1,0000	0,4785	0,4
TAS2R14	%TAS2R ⁺	6,5 [5,7;10,0]	6,8 [5,5;10,3] p = 0,4961	6,2 [4,3;10,8] p = 0,2324	7,7 [4,3;9,2] p = 0,4316	0,0271*	0,7
	nMFI	1,06 [1,03;1,10]	1,05 [1,02;1,08] p = 0,0273*	1,03 [1,00;1,07] p = 0,0059*	1,04 [1,01;1,08] p = 0,0117*	0,0043*	0,8
TAS2R20	%TAS2R ⁺	4,7 [3,3;11,4]	4,2 [4,0;10,5] p = 0,4922	5,2 [2,8;11,3] p = 0,2754	5,2 [2,8;10,2] p = 0,1055	0,0085*	0,3
	nMFI	1,06 [1,02;1,08]	1,06 [1,00;1,09] p = 0,9102	1,04 [1,01;1,10] p = 0,3594	1,03 [1,00;1,09] p = 0,3223	0,1783	0,7
TAS2R31	%TAS2R ⁺	8,0 [6,1;16,6]	10,2 [6,0;18,4] p = 0,6953	13,6 [7,2;18,5] p = 0,2754	11,6 [10,0;16,4] p = 0,4316	0,1269	0,3
	nMFI	1,10 [1,03;1,17]	1,10 [1,07;1,14] p = 0,2324	1,11 [1,07;1,17] p = 0,0742	1,10 [1,06;1,16] p = 0,1309	0,0351↑*	0,2
TAS2R38	%TAS2R ⁺	9,6 [8,4;14,1]	11,5 [8,7;16,3] p = 0,7695	11,0 [8,4;16,1] p = 0,9219	11,8 [9,1;13,1] p = 0,9219	0,2408	0,5
	nMFI	1,07 [1,05;1,11]	1,08 [1,03;1,12] p = 0,7422	1,08 [1,03;1,12] p = 1,0000	1,07 [1,04;1,10] p = 0,6523	0,5215	0,5

Примечание к таблице 3 дополнительно: ↑ – отмечен восходящий тренд для TAS2R31 по критерию Пейджа (p = 0,0351 для nMFI).

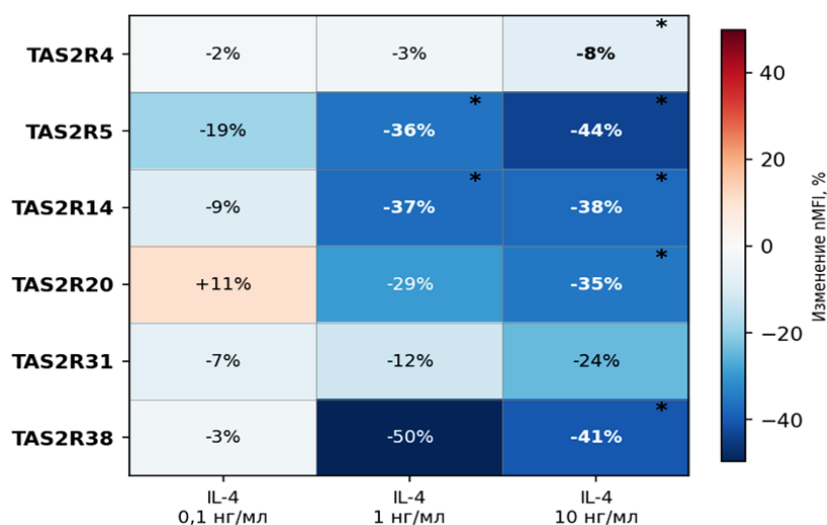


Рис. 1. Тепловая карта, демонстрирующая изменения нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI) 6 рецепторов TAS2R в моноцитах после инкубации с ИЛ-4 в концентрациях 0,1 нг/мл, 1 нг/мл и 10 нг/мл относительно контроля без ИЛ-4. Отрицательные значения указывают на снижение интенсивности экспрессии рецептора, положительные значения – на её увеличение. Синяя окраска соответствует снижению nMFI, красная – увеличению, интенсивность цвета отражает выраженность изменения. * – различия статистически значимы по критерию Вилкоксона (p < 0,05).

При оценке процентного содержания лимфоцитов, экспрессирующих TAS2R, значимый нисходящий тренд отмечался для рецепторов TAS2R5 и TAS2R14 ($p = 0,021$ по критерию Пейджа для каждого). Для TAS2R20 наблюдался парадоксальный восходящий тренд в лимфоцитах (критерий Пейджа $p = 0,008$), однако попарные сравнения с контролем не достигали статистической значимости ни для одной дозы. Таким образом, несмотря на наличие статистических трендов, биологически значимых изменений экспрессии TAS2R в лимфоцитах под действием ИЛ-4 выявлено не было.

Ни одна из значимых попарных ассоциаций не сохраняла статистической значимости после FDR коррекции на множественные сравнения, что подтверждает поисковый характер настоящего исследования, а полученные номинальные p -значения до по-

правки на множественные сравнения следует рассматривать как индикативные гипотезы для последующей проверки на больших выборках.

Обсуждая вышесказанное, можно отметить, что в ходе настоящего исследования впервые систематически было охарактеризовано влияние ИЛ-4 на экспрессию шести рецепторов горького вкуса семейства TAS2R на лейкоцитах периферической крови человека с раздельным анализом двух основных субпопуляций – моноцитов и лимфоцитов. Полученные данные показывают, что 24-часовая инкубация с физиологически и патофизиологически релевантными концентрациями ИЛ-4 (0,1–10 нг/мл) сопровождалась преимущественно нисходящей дозозависимой регуляцией большинства исследованных TAS2R, причём этот ответ значительно более выражен в моноцитах, чем в лимфоцитах (рис 2).

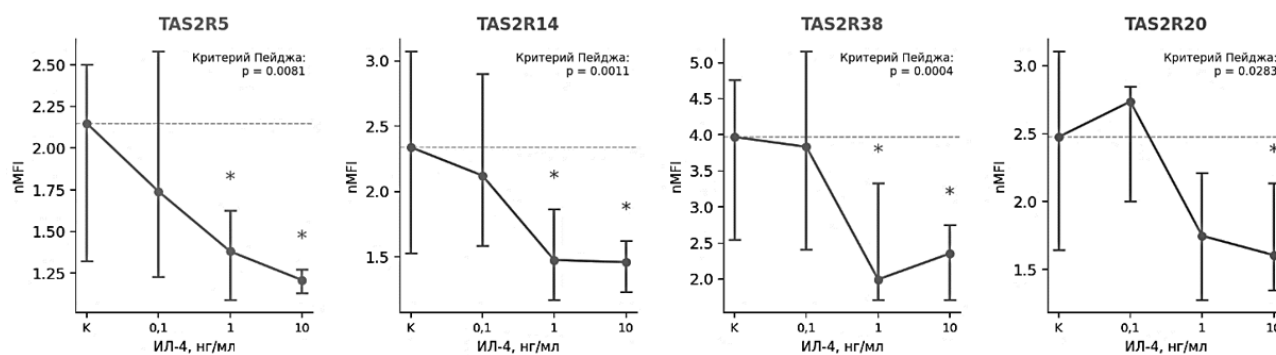


Рис. 2. Динамика изменений нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI) рецепторов TAS2R5, TAS2R14, TAS2R38 и TAS2R20 в моноцитах периферической крови после инкубации клеток с ИЛ-4 в концентрациях 0,1, 1 и 10 нг/мл по сравнению с контрольными условиями без добавления ИЛ-4. Точки обозначают медиану, вертикальные линии – межквартильный размах [Q1; Q3], соединительная линия показывает направление изменения показателя, пунктирная линия – уровень контроля * – различия статистически значимы по критерию Вилкоксона ($p < 0,05$); «к» по оси абсцисс – контроль.

Такой результат вписывается в современные представления о TAS2R как о рецепторах, участвующих не только во вкусовом восприятии, но и в регуляции врождённого иммунитета и воспаления [15]. Базальная экспрессия всех шести изученных рецепторов в нашей работе была существенно выше на моноцитах, чем на лимфоцитах, что согласуется с данными A. Malki и соавт. (2015) [6], показавших более выраженную представленность TAS2R в моноцитарно-миелоидном компартменте по сравнению с лимфоцитарным. Это подкрепляется литературными данными, в которых подчеркивается, что моноциты и макрофаги обладают наиболее широким репертуаром внеоральных рецепторов TAS2R среди иммунных клеток, а сами рецепторы участвуют в распознавании бактериальных сигналов, фагоцитозе и ответе на стресс [8–10].

Из этого наблюдения естественно вытекает предположение, почему именно моноциты оказались главной мишенью регуляторного действия ИЛ-4. Биологически это соответствует профилю экспрессии ИЛ-4-рецепторного комплекса: моноциты конститу-

тивно несут функциональный рецептор I типа и отвечают на ИЛ-4 перестройкой транскрипционного и рецепторного профиля, тогда как лимфоциты в покое могут быть менее чувствительны к таким эффектам или нуждаться в предварительной активации [2, 3]. В этом смысле наши данные не просто показывают различие между субпопуляциями, а подтверждают концепцию субпопуляционной специфичности действия ИЛ-4 в крови.

Наиболее важным результатом являлось определение рецептор-специфичной чувствительности к ИЛ-4. В моноцитах статистически значимое снижение уровня экспрессии было выявлено для TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20 и TAS2R38, в то время как экспрессия TAS2R31 оставалась относительно стабильной. Это может указывать на то, что ИЛ-4 избирательно перестраивает сенсорный аппарат моноцита. Такой профиль хорошо согласуется с классическими представлениями о том, что ИЛ-4 не выключает моноцит как таковой, а репрограммирует его, подавляя часть рецепторов и путей, связанных с антимикробной

и провоспалительной активностью, и одновременно поддерживая Th2-ассоциированный функциональный сдвиг [2, 3, 14].

Особого внимания заслуживает подавление экспрессии TAS2R38, TAS2R14 и TAS2R5. TAS2R38 является одним из наиболее изученных внеоральных рецепторов горького вкуса, для него показана связь с распознаванием бактериальных сигналов и активацией антимикробных механизмов, как в эпителии дыхательных путей, так и в иммунных клетках [9, 16]. О роли TAS2R14 и TAS2R5 количество публикаций невелико, но в совокупности экспериментальные данные указывают на их широкое внеоральное представительство и участие в воспалительных и иммунорегуляторных реакциях [15]. Поэтому снижение экспрессии этих рецепторов под действием ИЛ-4 можно рассматривать как потенциально значимое звено Th2-опосредованного ослабления врождённой сенсорной и антимикробной готовности моноцитов.

Дополнительный интерес представляет TAS2R20, продемонстрировавший наиболее сложный паттерн ответа. С одной стороны, для него был выявлен общий нисходящий тренд, с другой, при минимальной концентрации ИЛ-4 наблюдалось транзитное увеличение доли клеток, экспрессирующих TAS2R. С учётом клинических данных о том, что TAS2R20 связан с контролем БА, бронхиальной обструкцией, уровнем IgE и ремоделированием дыхательных путей, этот рецептор, по-видимому, действительно отличается высокой чувствительностью к воспалительному контексту [12, 13]. Однако немоноотонный ответ в наших условиях следует трактовать как предварительное наблюдение, требующее отдельной проверки на уровне мРНК.

Сопоставление наших данных с результатами, полученными другими авторами, требует отдельного комментария. В нашей работе в лимфоцитарной субпопуляции изменения были значительно слабее по абсолютной величине и затрагивали ограниченный набор рецепторов. При этом часть обзорных данных допускает Th2-зависимое повышение TAS2R в лимфоцитах. Возможные причины расхождения, по-видимому, заключаются в различии исследуемого материала и дизайна эксперимента: в ряде работ анализировались клетки пациентов с БА, а не покоящиеся лимфоциты здоровых доноров; сопоставлялись уровни мРНК, а не белка; кроме того, для лимфоцитов принципиально важно состояние активации. Н.Т.Т. Tran с соавт. (2018) показали, что экспрессия TAS2R38 в лимфоцитах заметно возрастает после CD3/CD28-активации, то есть эффекты цитокинов в покоящихся и активированных лимфоцитах могут различаться [7]. Поэтому наши результаты не столько опровергают опубликованные данные, сколько указывают, что в покоящихся лимфоцитах здоровых доноров влияние ИЛ-4 на белковую экспрессию TAS2R ограничено и требует дальнейшего уточнения.

С патофизиологической точки зрения полученные результаты согласуются с представлениями о том, что Th2-воспаление сопровождается нарушением врождённой антимикробной защиты, особенно в дыхательных путях и слизистых оболочках [1, 4]. При хроническом риносинусите и БА обсуждается изменение TAS2R-зависимых защитных механизмов в эпителии, включая связь экспрессии TAS2R с контролем заболевания, воспалительными маркерами и ремоделированием дыхательных путей [11, 13]. На этом фоне наши данные дополняют уже имеющуюся картину, показывая, что ИЛ-4 способен модифицировать TAS2R-аппарат не только в барьерных тканях, но и в циркулирующем иммунном компартменте. Иными словами, Th2-среда может влиять на TAS2R-регуляцию тканеспецифично: в эпителии возможна компенсаторное повышение регуляции отдельных рецепторов, тогда как в моноцитах преобладает их подавление.

Полученные нами данные о снижении экспрессии TAS2R в моноцитах под действием ИЛ-4 согласуются с результатами В.Н. Минеева с соавт. (2026) [17], выявивших в ряде исследований низкие плазменные уровни TAS2R38, TAS2R31 и TAS2R5 именно при аллергическом варианте БА – состоянии, характеризующемся хронически повышенной продукцией ИЛ-4.

К ограничениям исследования можно отнести: небольшой размер выборки, причём в условии ИЛ-4 1 нг/мл для моноцитов анализ выполнялся на 9, а не на 10 донорских парах после исключения одного образца с техническим артефактом; единственную временную точку наблюдения, 24 часа; измерение экспрессии на уровне белка методом непрямой проточной цитометрии без параллельного анализа мРНК; отсутствие функциональной верификации, то есть проверки кальциевого ответа, продукции NO или фагоцитоза после прединкубации с ИЛ-4; а также использование клеток здоровых добровольцев без прямого сравнения с пациентами с БА. Остался неизученным вопрос, как бы изменились данные результаты при совместном применении ИЛ-4 с ИЛ-13. Субпопуляции клеток определялись по FSC/SSC без дополнительной иммунологической верификации CD-маркерами, что ограничивает точность фенотипирования. Использование непрямой цитофлуориметрии с поликлональными антителами не позволяет полностью исключить вклад неспецифического связывания. Кроме того, попарные различия не сохраняли значимости после коррекции на множественные сравнения, поэтому работу следует рассматривать как поисковую. В то же время согласованность общего направления изменений, значимость критерия тренда Пейджа для большинства рецепторов в моноцитах и биологическая связность результатов поддерживают обоснованность основного вывода.

Логическим продолжением исследования представляются: верификация наблюдаемых эффектов на уровне мРНК; кинетические эксперименты с несколькими временными точками; функциональное тестиро-

вание ответов моноцитов на TAS2R-агонисты после прединкубации с ИЛ-4; сравнение эффектов ИЛ-4 с действием ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33 и ИЛ-17A; а также анализ экспрессии TAS2R на моноцитах пациентов с БА разных эндотипов.

Выводы

Таким образом, в моноцитах периферической крови 24-часовая экспозиция ИЛ-4 в диапазоне 0,1–10 нг/мл сопровождалась преимущественно дозозависимым снижением экспрессии TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20 и TAS2R38 при отсутствии значимого эффекта на TAS2R31; в лимфоцитах аналогичные изменения были значительно менее выражены. Эта картина согласуется с известной парадигмой ИЛ-4-индуцированной изменчивости моноцитарного рецепторного репертуара и расширяет её на семейство TAS2R.

Полученные данные в контексте известных сведений о роли TAS2R при БА и Th2-воспалении свидетельствуют о том, что иммунный ответ 2-го типа может служить одним из механизмов снижения TAS2R-опосредованной иммунорегуляции в циркулирующем миелоидном компартменте.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Hamilos D.L. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol.128, №4. P.693–707. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.004>
2. Lauener R.P., Goyert S.M., Geha R.S., Vercelli D. Interleukin 4 down-regulates the expression of CD14 in normal human monocytes // Eur. J. Immunol. 1990. Vol.20, №11. P.2375–2381. <https://doi.org/10.1002/eji.1830201103>
3. Bonder C.S., Hart P.H. Interleukin-4 regulation of human monocyte and macrophage interleukin-10 and interleukin-12 bioactivity // Clin. Exp. Immunol. 1999. Vol.117, №1. P.57–63. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1999.00711.x>
4. Sell E.A., Ortiz-Carpena J.F., Herbert D.R., Cohen N.A. Tuft cells in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2021. Vol.126, №2. P.143–151. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.10.011>
5. Конев А.В. Рецепторы горького вкуса как мишень бронхолитической терапии: молекулярные механизмы и терапевтический потенциал // Казанский медицинский журнал. 2026. Т.107, №2. С.251–262. <https://doi.org/10.17816/KMJ692607>
6. 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, №3. P.533–545. <https://doi.org/10.1189/jlb.2A0714-331RR>
7. 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>
8. Talmon M., Camillo L., Vietti I., Pollastro F., Fresu L.G. Bitter Taste Receptor 46 (hTAS2R46) protects monocytes/macrophages from oxidative stress // Int. J. Mol. Sci. 2024. Vol.25, №13. Article number:7325. <https://doi.org/10.3390/ijms25137325>
9. Gaida M.M., Dapunt U., Hänsch G.M. Sensing developing biofilms: the bitter receptor T2R38 on myeloid cells // Pathog. Dis. 2016. Vol.74, №3. Article number:ftw004. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw004>
10. 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, №1. P.271–286. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03494-y>
11. Civantos A.M., Maina I.W., Arnold M., Lin C., Stevens E.M., Tan L.H., Gleeson P.K., Colquitt L.R., Cowart B.J., Bosso J.V., Palmer J.N., Adappa N.D., Kohanski M.A., Reed D.R., Cohen N.A. Denatonium benzoate bitter taste perception in chronic rhinosinusitis subgroups and *in vitro* sinonasal epithelial IL-25 responses // Int. Forum Allergy Rhinol. 2021. Vol.11, №6. P.967–975. <https://doi.org/10.1002/alr.22687>
12. 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>
13. Наумов Д.Е., Конев А.В., Гассан Д.А., Котова О.О., Ильин А.В., Шелудько Е.Г., Сугайло И.Ю., Перельман Ю.М. Назальная экспрессия рецепторов горького вкуса TAS2R у больных бронхиальной астмой: взаимосвязь с контролем заболевания, воспалением и бронхиальной обструкцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.33–44. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-33-44>
14. Schick J., Altunay M., Lacorcia M., Marschner N., Westermann S., Schluckebier J., Schubart C., Bodendorfer B., Christensen D., Alexander C., Wirtz S., Voehringer D., da Costa C.P., Lang R. IL-4 and helminth infection downregulate Mincle-dependent macrophage response to mycobacteria and Th17 adjuvanticity // eLife. 2023. Vol.12. Article number:e72923. <https://doi.org/10.7554/eLife.72923>
15. 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>
16. 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>
17. Минеев В.Н., Нёма М.А., Сорокина Л.Н., Павлова А.С., Муркина Р.Г. Концепция растворимых рецепторов при бронхи-

альной астме // Медицинская иммунология. 2026. Т.28, №1. С.21–30. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ACO-3274>

REFERENCES

1. Hamilos D.L. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(4):693–707. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.004>
2. Lauener R.P., Goyert S.M., Geha R.S., Vercelli D. Interleukin 4 down-regulates the expression of CD14 in normal human monocytes. *Eur. J. Immunol.* 1990; 20(11):2375–2381. <https://doi.org/10.1002/eji.1830201103>
3. Bonder C.S., Hart P.H. Interleukin-4 regulation of human monocyte and macrophage interleukin-10 and interleukin-12 bioactivity. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 117(1):57–63. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1999.00711.x>
4. Sell E.A., Ortiz-Carpena J.F., Herbert D.R., Cohen N.A. Tuft cells in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126(2):143–151. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.10.011>
5. Konev A.V. [Bitter taste receptors as a bronchodilator therapy target: molecular mechanisms and therapeutic potential]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2026; 107(2):251–262 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/KMJ692607>
6. 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>
7. 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>
8. Talmon M., Camillo L., Vietti I., Pollastro F., Fresu L.G. Bitter taste receptor 46 (hTAS2R46) protects monocytes/macrophages from oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(13):7325. <https://doi.org/10.3390/ijms25137325>
9. 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>
10. 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>
11. Civantos A.M., Maina I.W., Arnold M., Lin C., Stevens E.M., Tan L.H., Gleeson P.K., Colquitt L.R., Cowart B.J., Bosso J.V., Palmer J.N., Adappa N.D., Kohanski M.A., Reed D.R., Cohen N.A. Denatonium benzoate bitter taste perception in chronic rhinosinusitis subgroups and *in vitro* sinonasal epithelial IL-25 responses. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2021; 11(6):967–975. <https://doi.org/10.1002/alr.22687>
12. Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Konev A.V., Perelman J.M. [Effect of TAS2R20 gene polymorphisms on the development of asthma and the course of the disease]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 94:40–50 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-40-50>
13. Naumov D.E., Konev A.V., Gassan D.A., Kotova O.O., Il'in A.V., Sheludko E.G., Sugaylo I.Yu., Perelman J.M. [Nasal expression of TAS2R bitter taste receptors in asthma patients: relationship with disease control, inflammation and bronchial obstruction]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; 97:33–44 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-33-44>
14. Schick J., Altunay M., Lacordia M., Marschner N., Westermann S., Schluckebier J., Schubart C., Bodendorfer B., Christensen D., Alexander C., Wirtz S., Voehringer D., da Costa C.P., Lang R. IL-4 and helminth infection downregulate Mincle-dependent macrophage response to mycobacteria and Th17 adjuvanticity. *ELife* 2023; 12:e72923. <https://doi.org/10.7554/eLife.72923>
15. 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>
16. 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>
17. Mineev V.N., Nyoma M.A., Sorokina L.N., Pavlova A.S., Murkina R.G. [A concept of soluble receptors in bronchial asthma]. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)* 2026; 28(1):21–30 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ACO-3274>

Информация об авторах:

Андрей Викторович Конеv, аспирант, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: andrkonev@vk.com

Author information:

Andrey V. Konev, Postgraduate Student, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: andrkonev@vk.com

Поступила 28.04.2026

Принята к печати 19.06.2026

Received April 28, 2026

Accepted June 19, 2026