

# Взаимосвязь полиморфизмов рецепторов горького вкуса TAS2R38 с курением, бронхиальной астмой, функциональными и иммунологическими нарушениями: исследование «случай – контроль»

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации: 675000, Россия, Благовещенск, ул. Калинина, 22

## Резюме

Рецепторы горького вкуса (TAS2R) экспрессированы не только в ротовой полости, но и во многих тканях организма, включая различные клетки респираторного тракта. Активация TAS2R сопровождается ингибированием воспалительного процесса, улучшением мукоцилиарного клиренса и релаксацией гладкой мускулатуры бронхов – эффектами, потенциально полезными при терапии бронхиальной астмы (БА). Несмотря на это, исследования роли полиморфизмов генов TAS2R в патогенезе БА остаются единичными. **Целью** исследования являлось изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs713598, rs1726866 и rs10246939 гена TAS2R38 с БА, вентиляционной функцией легких и иммунологическими маркерами, во взаимосвязи со статусом курения у обследуемых лиц. **Материалы и методы.** В исследование «случай – контроль» были включены 420 пациентов, в т. ч. 225 больных БА и 195 здоровых лиц (контрольная группа). Показатели вентиляционной функции легких определялись с помощью спирометрии. ОНП были генотипированы методом асимметричной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом плавления олигонуклеотидных зондов или методом ПЦР с анализом плавления продуктов амплификации в высоком разрешении. Концентрации цитокинов измерялись в сыворотке крови методом иммунофлуоресцентного анализа на микрочастицах. Уровень общего IgE определялся с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** Обнаружено, что диплотип аланин-валин-изолейцин (Ala-Val-Ile – AVI) / AVI чаще встречался у куривших больных БА по сравнению с не курившими, независимо от пола и возраста (отношение шансов (ОШ) – 2,0; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,06–3,63;  $p = 0,03$ ), но в группе контроля его ассоциация с курением отсутствовала. На фоне курения данный диплотип способствовал формированию БА независимо от пола, возраста и индекса курения (ИК) (ОШ – 2,1; 95%-ный ДИ – 1,07–4,22);  $p = 0,03$ ). Кроме этого, диплотип AVI / AVI был также ассоциирован с наличием тяжелой бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub> < 60 %) у больных БА после коррекции на пол, возраст и ИК (ОШ – 2,3; 95%-ный ДИ – 1,14–4,78;  $p = 0,02$ ). Наконец, носители диплотипа AVI / AVI характеризовались более высоким уровнем IL-6 в сыворотке крови (10,5 (6,2–20,2) пг / мл) по сравнению с гетерозиготами AVI / пролин-аланин-валин (Pro-Ala-Val – PAV) (6,7 (2,5–11,4) пг / мл,  $p = 0,005$ ) и PAV / PAV-гомозиготами (6,4 (4,3–9,4) пг / мл;  $p = 0,01$ ). **Заключение.** Диплотип AVI / AVI, кодирующий нефункциональный вариант рецептора TAS2R38, ассоциирован с повышенной частотой курения у больных БА, более частым развитием БА у курильщиков, а также тяжелой бронхиальной обструкцией и повышенной продукцией IL-6 у обследованных пациентов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, TAS2R, горький вкус, курение, однонуклеотидный полиморфизм, цитокины, вентиляционная функция легких.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

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

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации (протокол № 143-г от 28.04.23). Все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

© Наумов Д.Е. и соавт., 2025

Для цитирования: Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю., Конев А.В., Перельман Ю.М. Взаимосвязь полиморфизмов рецепторов горького вкуса TAS2R38 с курением, бронхиальной астмой, функциональными и иммунологическими нарушениями: исследование «случай – контроль». *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 500–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-500-510

## Association of bitter taste receptor TAS2R38 polymorphisms with smoking, asthma, functional and immunological abnormalities: a case–control study

Denis E. Naumov, Olesya O. Kotova, Dina A. Gassan, Elizaveta G. Shelud'ko, Evgeniya Y. Afanasyeva, Andrey V. Konev ✉, Juliy M. Perelman

Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration” of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation: ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk, 675000, Russia

## Abstract

Bitter taste receptors (TAS2R) are expressed not only in the oral cavity, but also in many tissues of the body, including various cells of the respiratory tract. Activation of TAS2R is accompanied by inhibition of the inflammatory process, improvement of mucociliary clearance and relaxation of

bronchial smooth muscles – effects that are potentially beneficial for the treatment of asthma. Despite this, studies of the role of *TAS2R* gene polymorphisms in the pathogenesis of asthma remain scarce. **The aim** was to study the association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs713598, rs1726866 and rs10246939 of the *TAS2R38* gene with asthma, lung function and immunological markers in relation to the smoking status of the subjects. **Methods.** The case–control study enrolled 420 subjects, including 225 patients with asthma and 195 healthy individuals (control group). Lung function parameters were determined using spirometry. SNPs were genotyped using asymmetric PCR with oligonucleotide probe melting analysis or PCR with high-resolution melting analysis of amplification products. Cytokine concentrations were measured in serum using immunofluorescence assay on microbeads. Total IgE levels were assayed using enzyme immunoassay. **Results.** We found that the AVI/AVI diplotype was more common in asthma patients who smoked compared to non-smokers after adjustment for gender and age (OR 2.0 95% CI (1.06 – 3.63);  $p = 0.03$ ), but it was not associated with smoking in the control group. In smokers, this diplotype contributed to the development of asthma regardless of gender, age, and pack-year index (OR 2.1 95% CI (1.07 – 4.22);  $p = 0.03$ ). In addition, the AVI/AVI diplotype was associated with severe bronchial obstruction ( $FEV_1 < 60\%$ ) in patients with asthma after adjustment for gender, age, and pack-year index (OR 2.3 95% CI (1.14 – 4.78);  $p = 0.02$ ). Finally, carriers of the AVI/AVI diplotype were characterized by higher serum IL-6 levels (10.5 (6.2 – 20.2) pg/ml) compared to AVI/PAV heterozygotes (6.7 (2.5 – 11.4) pg/ml;  $p = 0.005$ ) and PAV/PAV homozygotes (6.4 (4.3 – 9.4) pg/ml;  $p = 0.01$ ). **Conclusion.** The AVI/AVI diplotype encoding a nonfunctional variant of *TAS2R38* receptor is associated with a predisposition to smoking in patients with asthma, a predisposition to the development of asthma in smokers, as well as with severe bronchial obstruction and increased IL-6 production in the studied patients.

**Key words:** asthma; *TAS2R*; bitter taste; smoking; single nucleotide polymorphism; cytokines; lung function.

**Conflict of interest.** The authors do not declare a conflict of interest.

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation (project No.23-15-00372).

**Ethical review.** The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration” of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (approval No.143-g; April 28, 2023). All participants signed informed consent to participate in the study.

© Naumov D.E. et al., 2025

For citation: Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Shelud'ko E.G., Afanasyeva E.Yu., Konev A.V., Perelman Ju.M. Association of bitter taste receptor *TAS2R38* polymorphisms with smoking, asthma, functional and immunological abnormalities: a case–control study. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 500–510 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-500-510

Бронхиальная астма (БА) – распространенное хроническое заболевание, сопровождающееся хроническим воспалением и гиперреактивностью дыхательных путей с преходящими эпизодами бронхиальной обструкции. В мире насчитывается > 262 млн больных БА. Несмотря на тренд к снижению заболеваемости, смертности и показателя, при помощи которого оценивается суммарное «бремя болезни», т. е. количество потерянных лет из-за плохого здоровья, инвалидности или преждевременной смерти (*Disability-Adjusted Life Year – DALY*) за последние 30 лет, БА остается причиной заметного экономического бремени [1]. В США ежегодные прямые и непрямые расходы, связанные с БА, составляют > 1,5 млрд долларов [2], а в России общие затраты, ассоциированные только с тяжелой формой БА, без учета потерь внутреннего валового продукта составляют сотни миллиардов рублей в год [3]. Таким образом, учитывая относительную неэффективность традиционных фармакологических средств у некоторых групп пациентов, в особенности тех, кто страдает тяжелой формой заболевания, сохраняется актуальность исследования новых мишеней для терапии БА.

В качестве возможных кандидатов на роль таких мишеней могут рассматриваться представители рецепторов горького вкуса (*TAS2R*). В семейство *TAS2R* у человека включены 25 типов белков, в т. ч. экспрессируемых различными клетками респираторного тракта – эпителием, гладкомышечными клетками и лейкоцитами. По результатам проведенных исследований обнаружено, что активация *TAS2R* может сопровождаться рядом полезных эффектов. К примеру, на эпителиальных клетках происходит активация цилиарного аппарата, благодаря чему увеличивается скорость мукоцилиарного клиренса, а также повышается выработка оксида азота, обла-

дающего бактерицидным действием. В отношении гладкомышечных клеток агонисты *TAS2R* демонстрируют релаксирующий и антипролиферативный эффекты, а на лейкоцитах – снижают продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов [4]. Таким образом очевидно, что *TAS2R* могут играть важную роль в развитии БА и иметь большой потенциал для фармакологической модуляции с целью терапии заболевания. Исследования полиморфизмов генов *TAS2R* при БА могут помочь не только выявить патогенетически значимые рецепторы, но и заложить основы для персонализированного применения их агонистов. Несмотря на это, на сегодняшний день публикации по данному направлению весьма малочисленны. В одной из них взаимосвязи полиморфизмов генов *TAS2R10* и *TAS2R14* с БА не обнаружено, однако установлено, что вариации *TAS2R14* могут определять реакцию на бронхолитический препарат и влиять на достижение контроля над заболеванием [5]. В другой работе в ходе ассоциативного анализа полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5*, находящихся в сцепленном состоянии, были обнаружены эффекты данных вариаций на формирование БА, но не на контроль или тяжесть [6].

В настоящее время рецептор *TAS2R38* относится к одним из наиболее изученных, в т. ч. в аспекте ассоциаций вариаций его генетической последовательности с различными состояниями. Например, известно, что полиморфизмы *TAS2R38* могут влиять на вкусовую чувствительность, потребление алкоголя и табака [7], течение хронического риносинусита [8] и первичной цилиарной дискинезии [9]. Тем не менее исследования роли полиморфизмов данного гена в развитии БА отсутствуют. По данным единственного исследования экспрессии *TAS2R38* в сыворотке крови особенностей уровня свободных рецепторов при БА

не выявлено, но установлены обратные корреляции между сывороточными концентрациями TAS2R38 и проходимость дыхательных путей. При этом к полученным результатам необходимо относиться с осторожностью, поскольку число наблюдений было крайне невелико [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TAS2R38* с БА, вентиляционной функцией легких и иммунологическими маркерами, принимая во внимание статус курения у обследуемых лиц.

## Материалы и методы

В ретроспективное исследование типа «случай – контроль» были включены 420 пациентов, в т. ч. 225 больных БА и 195 здоровых лиц (контрольная группа).

### Критерии включения:

- подтвержденный диагноз БА или его отсутствие (для лиц контрольной группы);
- возраст от 18 до 70 лет;
- информированное согласие на участие в исследовании.

### Критерии исключения:

- прочие заболевания органов дыхания (кроме хронического ринита или риносинусита, типичного для БА);
- эндокринные и онкологические заболевания;
- перенесенные инфекционные заболевания и обострения БА в течение 1 мес. до момента обследования;
- терапия системными глюкокортикостероидами;

- употребление любых курительных продуктов, за исключением табачных сигарет.

Обследование больных проводилось на амбулаторных визитах. Сравнительная характеристика обследованных приведена в табл. 1. Более низкие показатели вентиляционной функции легких свидетельствуют о снижении бронхиальной проходимости и являются ключевым патологическим признаком БА. Преобладание лиц женского пола также характерно для БА и обусловлено широким рядом различных причин (гормональные, анатомо-физиологические, поведенческие факторы). Прочие различия (возраст, частота курения) обусловлены случайными факторами при формировании исследуемых групп.

Среди больных БА преобладали пациенты с легким персистирующим течением заболевания (38 %), а также с впервые установленным диагнозом (26 %), реже встречались лица с заболеванием средней степени тяжести (18 %), тяжелой или интермиттирующей БА (по 9 %). С помощью вопросника по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ) у 54 % пациентов определена степень контроля над заболеванием, у 88 % установлено неконтролируемое течение БА.

С целью выявления и оценки степени бронхиальной обструкции проводилось спирометрическое исследование на аппарате *Easy on-PC (ndd Medizin-technik AG, Швейцария)*. При этом оценивались показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), соотношения ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, пиковой объемной скорости (ПОС), мгновенной объемной скорости выдоха при 25 % (МОС<sub>25</sub>), 50 % (МОС<sub>50</sub>)

**Таблица 1**  
**Клинико-функциональная характеристика групп**  
**Table 1**  
**Clinical and functional characteristics of the groups**

| Показатель                            | БА (n = 225)      | Контроль (n = 195) | Значимость, p |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------|
| Возраст, годы                         | 42,9 ± 1,03       | 39,9 ± 0,81        | 0,03          |
| Пол, %                                |                   |                    |               |
| • мужской                             | 43                | 63                 | < 0,001       |
| • женский                             | 57                | 37                 |               |
| Курящие лица, %                       | 32,4              | 50,8               | < 0,001       |
| ИК, пачко-лет                         | 0 (0–5,0)         | 2,5 (0–15,0)       | 0,002         |
| ИК > 10 пачко-лет, %                  | 23,1              | 34,4               | 0,01          |
| ФЖЕЛ, % <sub>доп.</sub>               | 97,0 (86,0–110,0) | 105,0 (96,2–119,0) | < 0,001       |
| ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>доп.</sub>  | 84,0 (71,0–97,0)  | 100,5 (92,1–116,0) | < 0,001       |
| ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %            | 79,0 (69,0–88,0)  | 81,7 (76,4–87,5)   | 0,002         |
| ПОС, % <sub>доп.</sub>                | 80,0 (66,0–97,0)  | 99,0 (86,2–112,0)  | < 0,001       |
| МОС <sub>25</sub> , % <sub>доп.</sub> | 70,0 (49,0–86,0)  | 93,8 (62,7–102,0)  | 0,002         |
| МОС <sub>50</sub> , % <sub>доп.</sub> | 53,0 (39,0–71,0)  | 87,5 (66,0–103,0)  | < 0,001       |
| МОС <sub>75</sub> , % <sub>доп.</sub> | 43,0 (32,0–63,0)  | 75,8 (59,5–95,1)   | < 0,001       |

Примечание: БА – бронхиальная астма; ИК – индекс курения; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ПОС – пиковая объемная скорость; МОС<sub>25-75</sub> – мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких.

и 75 % (МОС<sub>75</sub>) ФЖЕЛ. С целью оценки реакции на бронхолитический препарат проводилась ингаляция сальбутамола (400 мкг) и спирометрическое исследование повторялось через 15 мин. Прирост ОФВ<sub>1</sub> более чем на 12 % или 200 мл от исходного расценивался как положительный ответ.

С целью генотипирования были выбраны 3 широкоизвестных ОНП *TAS2R38*, представляющих собой миссенс-вариации, – rs713598 (с.145G>C, р.Аla49Pro), rs1726866 (с.785C>T, р.Аla262Val) и rs10246939 (с.886A>G, р.Пе296Val). Указанные ОНП находятся в неравновесии по сцеплению и формируют гаплотипы, наиболее распространенные из которых – аланин-валин-изолейцин (Аla-Val-Ile – AVI) и пролин-аланин-валин (Pro-Ala-Val – PAV). В свою очередь, комбинируясь на гомологичных хромосомах, данные гаплотипы составляют диплотипы AVI / AVI, AVI / PAV или PAV / PAV.

Лабораторные исследования выполнялись с привлечением оборудования Центра коллективного пользования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации. ДНК выделялись из периферической венозной крови при помощи коммерческих наборов «ДНК-Экстран-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Генотипирование rs713598 выполнялось методом асимметричной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом плавления зонда типа *molecular beacon* на амплификаторе *CFX96* (*Bio-Rad*, США). Реакционная смесь включала в себя следующие составляющие:

- ДНК-матрицу 50 нг;
- 1× ПЦР-буфер;
- MgCl<sub>2</sub> – 2,5 мМ;
- dNTP – 0,25 мМ;
- праймер прямой 5'-ССТTCGTTTTCTTGGTGAAT-TTTTGGGATG'-3' в концентрации 0,02 мкМ;
- праймер обратный 5'-GATAGCACTCAGGAA-CAGC-3' в концентрации 0,5 мкМ;
- флуоресцентно-меченый зонд 5'-FAM-CGAC-GAGAAGAGGCAGGCACTTCGTTCG-BHQ1-3' в концентрации 0,5 мкМ;
- *Hot Start Taq*-полимеразы, ингибированная анти-телами – 1 ед.;
- вода – до 25 мкл.

Амплификация проводилась в следующем режиме:

- предварительная денатурация – 96 °С / 1,5 мин;
- первый блок: 25 циклов – денатурация 96 °С / 2 с;
- отжиг / элонгация – 63 °С / 15 с;
- второй блок: 45 циклов – денатурация 96 °С / 2 с;
- отжиг / элонгация – 59 °С / 15 с.

Анализ плавления зондов выполнялся по протоколу:

- предварительная денатурация при 96 °С / 1 мин;
- гибридизация при 35 °С / 1 мин;
- плавление с градиентным повышением температуры от 35 °С до 65 °С с шагом 1 °С и детекцией флуоресцентного сигнала на каждом шаге.

ОНП rs1726866 и rs10246939 генотипированы методом ПЦР с анализом плавления продуктов амплификации в высоком разрешении на амплификаторе

*CFX96* (*Bio-Rad*, США). Реакционная смесь включала в себя:

- ДНК-матрицу 50 нг;
- 1× ПЦР-буфер с интеркалирующим красителем *EvaGreen*;
- MgCl<sub>2</sub> – 2,5 мМ;
- dNTP – 0,25 мМ;
- праймеры (rs1726866 прямой 5'-СССАСАТ-ТАААГСССТСААГТСТСТ-3', обратный 5'-САТТАТСССААСАСАААССАТСАССС-3'; rs10246939 прямой 5'-СТТСАТСТСТGT-GССССТАСТ-3', обратный 5'-ТСАТСАСА-GСТСТССТААСТТ-3') в концентрации 0,2 мкМ;
- *Hot Start Taq*-полимеразу, ингибированную анти-телами – 1 ед.;
- воду – до 10 мкл.

Амплификация проводилась в следующем режиме:

- предварительная денатурация – 96 °С / 1,5 мин;
- 40 циклов – денатурация 96 °С / 5 с;
- отжиг / элонгация при температуре 64 °С и 61 °С для rs1726866 и rs10246939 соответственно / 12 с;
- финальная элонгация – 72 °С / 1 мин.

Анализ плавления выполнялся по протоколу:

- предварительная денатурация при 96 °С / 1 мин;
- гибридизация – 70 °С / 1 мин;
- плавление с градиентным повышением температуры от 70 до 95 °С, шаг – 0,2 °С.

Кривые плавления анализировались при использовании программного обеспечения *Precision Melt Analysis Software* (*Bio-Rad*, США).

У больных БА ( $n = 111$ ) выполнен анализ цитокинов и общего иммуноглобулина (Ig) Е в сыворотке крови. Концентрации цитокинов – интерлейкина (IL) 2, -4, -5, -6, -9, -10, -13, -17A, -17F, -22, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерферона (IFN)- $\gamma$  анализировались с помощью мультиплексного анализа коммерческими наборами *LEGENDplex* (*BioLegend*, США) на проточном цитофлуориметре *FACS Canto II* (*Becton Dickinson*, США). Концентрация иммуноглобулина (Ig) Е измерялась методом твердофазного иммуноферментного анализа коммерческими наборами «IgЕ общий-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Статистические расчеты выполнялись при помощи программного пакета *Statistica 12.0* (*StatSoft, Inc.*, США). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для переменных с нормальным распределением данные представлены в формате  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее,  $m$  – стандартная ошибка среднего; для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, данные представлены в виде  $Me (Q1-Q3)$ , где  $Me$  – медиана,  $Q1-Q3$  – межквартильный интервал. Оценка значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполнялась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента или  $U$ -критерия Манна–Уитни в зависимости от нормальности распределения сравниваемых переменных. Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводился с использованием рангового корреляционного анализа Спирмена. Ассоциации для качественных переменных

оценивались с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Коррекция значимых ассоциаций молекулярно-генетических маркеров на ковариаты выполнялась с помощью биномиальной логистической регрессии. В качестве критического уровня значимости принималось значение 0,05.

## Результаты

Частоты генотипов для всех изученных ОНП находились в равновесии Харди–Вайнберга. Значимость различий при сравнении с ожидаемыми частотами для основной и контрольной групп соответственно составила следующие значения:

- для rs713598 –  $p = 0,47$  и  $p = 0,0$ ;
- для rs1726866 –  $p = 0,27$  и  $p = 0,97$ ;
- для rs10246939 –  $p = 0,25$  и  $p = 0,97$ .

Все ОНП продемонстрировали значимые ассоциации с наличием БА в рецессивной модели наследования, но только среди курящих лиц (табл. 2).

Помимо распространенных гаплотипов AVI и PAV, были обнаружены редкие – AAV, PVI, AVV и PVV, общая частота которых составляла около 3,7 %. Соответствующим образом, диплотипы, включавшие редкие гаплотипы, встречались у 6,4 % обследованных. Достоверных различий в частотах диплотипов (включая редкие) у больных БА и в контрольной группе не выявлено ( $p = 0,52$ ). Ввиду малой численности наблюдений для редких диплотипов было принято решение исключить их носителей из анализируемой выборки.

При анализе в подгруппах по признаку курения было установлено, что носители гаплотипа AVI в гомозиготном варианте чаще обнаруживались при БА среди курящих лиц, тогда как среди не куривших ассоциации диплотипов TAS2R38 с заболеванием отсутствовали (табл. 3).

Учитывая возможное влияние пола, возраста и индекса курения (ИК) на ассоциацию диплотипа AVI / AVI с БА, была проведена коррекция на ковариаты. В результате установлено, что эффект данного диплотипа на развитие заболевания в рецессивной модели является независимым (отношение шансов (ОШ) – 2,1; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,07–4,22;  $p = 0,03$ ).

Рассматривая непосредственную связь ОНП TAS2R38 с курением, обнаружено, что диплотип AVI / AVI чаще встречается у курильщиков, но только среди больных БА (табл. 4). Данная ассоциация оставалась значимой после коррекции на пол и возраст (ОШ – 2,0; 95%-ный ДИ – 1,06–3,63;  $p = 0,03$ ). Более того, среди больных БА курильщиков у носителей диплотипа AVI / AVI ИК был выше по сравнению с носителями других диплотипов (17,5 (10,0–25,0) пачко-лет vs 10,0 (5,0–20,0) пачко-лет;  $p = 0,05$ ).

Несмотря на то, что показатели проходимости дыхательных путей не различались у больных БА в зависимости от распространенных диплотипов TAS2R38 (см. рисунок), было замечено, что носители диплотипа AVI / AVI чаще встречаются среди больных с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ<sub>1</sub> < 60 %) (64 %

Таблица 2

Частота генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам TAS2R38 среди больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы, в т. ч. в подгруппах куривших и не куривших, %

Table 2

Genotype frequency for single nucleotide polymorphisms of TAS2R38 in the patients with asthma and in the control group, including the subgroups of smokers and non-smokers, %

| ОНП        | Генотип         | Общая группа  |          | Курильщики    |          | Не курившие   |          |
|------------|-----------------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|
|            |                 | БА            | контроль | БА            | контроль | БА            | контроль |
| rs713598   | GG              | 43,1          | 36,9     | 54,8          | 37,4     | 37,5          | 34,4     |
|            | GC              | 42,2          | 47,7     | 34,3          | 47,5     | 46,1          | 47,9     |
|            | CC              | 14,7          | 15,4     | 10,9          | 13,1     | 16,5          | 17,7     |
|            | Значимость, $p$ | 0,42 (кодом.) |          | 0,12 (кодом.) |          | 0,88 (кодом.) |          |
|            |                 | 0,19 (рец.)   |          | 0,04 (рец.)   |          | 0,62 (рец.)   |          |
| rs1726866  | TT              | 40,4          | 34,4     | 54,8          | 37,4     | 33,6          | 31,2     |
|            | TC              | 42,2          | 49,2     | 31,5          | 48,5     | 47,4          | 50,0     |
|            | CC              | 17,3          | 16,4     | 13,7          | 14,1     | 19,0          | 18,8     |
|            | Значимость, $p$ | 0,33 (кодом.) |          | 0,05 (кодом.) |          | 0,91 (кодом.) |          |
|            |                 | 0,20 (рец.)   |          | 0,02 (рец.)   |          | 0,71 (рец.)   |          |
| rs10246939 | AA              | 40            | 34,4     | 53,4          | 37,4     | 33,6          | 31,2     |
|            | AG              | 42,2          | 49,2     | 31,5          | 48,5     | 47,4          | 50,0     |
|            | GG              | 17,8          | 16,4     | 15,1          | 14,1     | 19,0          | 18,8     |
|            | Значимость, $p$ | 0,34 (кодом.) |          | 0,07 (кодом.) |          | 0,91 (кодом.) |          |
|            |                 | 0,23 (рец.)   |          | 0,04 (рец.)   |          | 0,71 (рец.)   |          |

Примечание: ОНП – однонуклеотидные полиморфизмы; БА – бронхиальная астма; статистическая значимость: кодом. – для кодоминантной модели наследования, рец. – для рецессивной модели наследования.

Note: statistical significance: codom. – for the codominant model of inheritance, rec. – for the recessive model of inheritance.

**Таблица 3**  
**Частота распространенных диплотинов по однонуклеотидным полиморфизмам TAS2R38 среди больных бронхиальной астмой и у лиц контрольной группы, в т. ч. в подгруппах курящих и не курящих, %**

**Table 3**  
**Frequency of common diplotypes for single nucleotide polymorphisms of TAS2R38 in the patients with asthma and in the control group, including the subgroups of smokers and non-smokers, %**

| Диплотип             | Общая группа  |          | Курящие       |          | Не курящие    |          |
|----------------------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|
|                      | БА            | контроль | БА            | контроль | БА            | контроль |
| AVI / AVI            | 42,6          | 35,3     | 56,7          | 38,3     | 35,9          | 32,2     |
| AVI / PAV            | 41,6          | 48,4     | 31,3          | 47,9     | 46,5          | 48,9     |
| PAV / PAV            | 15,8          | 16,3     | 12,0          | 13,8     | 17,6          | 18,9     |
| Значимость, <i>p</i> | 0,31 (кодом.) |          | 0,06 (кодом.) |          | 0,85 (кодом.) |          |
|                      | 0,14 (рец.)   |          | 0,02 (рец.)   |          | 0,56 (рец.)   |          |

Примечание: БА – бронхиальная астма; AVI (Ala-Val-Ile) – аланин-валин-изолейцин; PAV (Pro-Ala-Val) – пролин-аланин-валин; статистическая значимость: кодом. – для кодоминантной модели наследования, рец. – для рецессивной модели наследования.

Note: statistical significance: codom. – for the codominant model of inheritance, rec. – for the recessive model of inheritance.

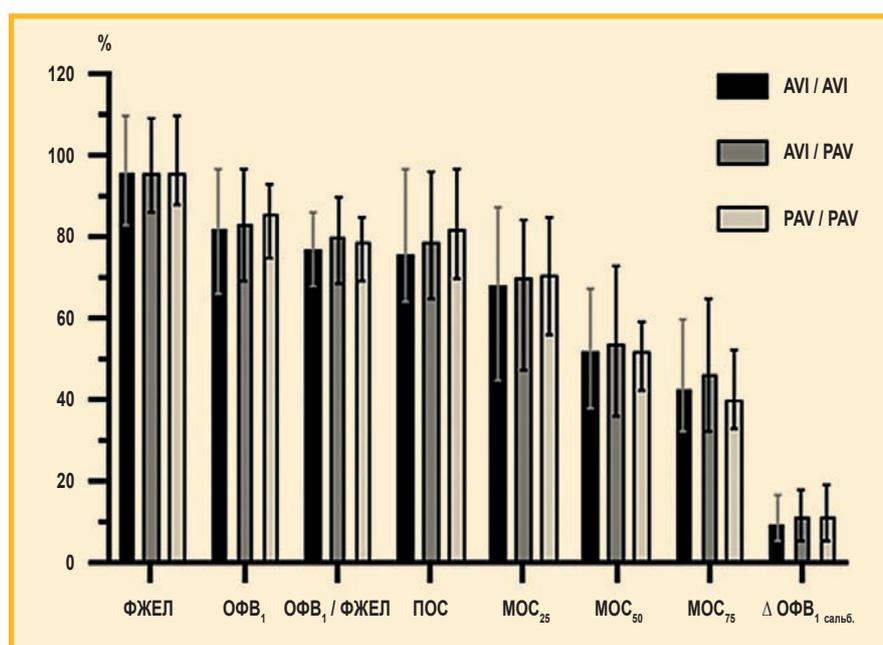
**Таблица 4**  
**Взаимосвязь распространенных диплотинов по однонуклеотидным полиморфизмам TAS2R38 с курением среди больных бронхиальной астмой и у лиц контрольной группы**

**Table 4**  
**Association of common diplotypes for single nucleotide polymorphisms of TAS2R38 with smoking in the patients with bronchial asthma and in control group individuals**

| Диплотип             | БА            |            | Контрольная группа |            |
|----------------------|---------------|------------|--------------------|------------|
|                      | курящие       | не курящие | курящие            | не курящие |
| AVI / AVI            | 56,7          | 35,9       | 38,3               | 32,2       |
| AVI / PAV            | 31,3          | 46,5       | 47,9               | 48,9       |
| PAV / PAV            | 12,0          | 17,6       | 13,8               | 18,9       |
| Значимость, <i>p</i> | 0,02 (кодом.) |            | 0,54 (кодом.)      |            |
|                      | 0,005 (рец.)  |            | 0,38 (рец.)        |            |

Примечание: БА – бронхиальная астма; AVI (Ala-Val-Ile) – аланин-валин-изолейцин; PAV (Pro-Ala-Val) – пролин-аланин-валин; статистическая значимость: кодом. – для кодоминантной модели наследования, рец. – для рецессивной модели наследования.

Note: statistical significance: codom. – for the codominant model of inheritance, rec. – for the recessive model of inheritance.



**Рисунок.** Показатели вентиляционной функции легких у пациентов с бронхиальной астмой – носителей распространенных диплотинов по однонуклеотидным полиморфизмам TAS2R38

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПОС – пиковая объемная скорость; МОС<sub>25-75</sub> – мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких; ΔОФВ<sub>1</sub> салб. – изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду после применения салбутамола (бронходилататора).

**Figure.** Lung function parameters in asthma patients – carriers of common diplotypes for TAS2R38 SNPs

vs 38,7 %), а носители PAV / PAV, напротив, почти всегда обнаруживаются среди больных с ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 60$  % (17,7 % vs 4 %;  $p = 0,03$ ). После коррекции на пол, возраст и ИК статистическая значимость ассоциации для лог-аддитивной модели сохранялась (ОШ – 2,3; 95%-ный ДИ – 1,14–4,78;  $p = 0,02$ ). При этом носительство диплотипа AVI / AVI не оказывало влияния на изменение проходимости дыхательных путей в ответ на воздействие бронхолитического препарата (частота носительства 64,3 % vs 46,9 % среди больных БА с отрицательной и положительной реакцией соответственно;  $p = 0,17$ ).

ОНП гена *TAS2R38* оказывали влияние на уровень сывороточного IL-6, но не других цитокинов. Диплотип AVI / AVI был ассоциирован с более высокой концентрацией IL-6 по сравнению с диплотипами AVI / PAV или PAV / PAV (табл. 5). За верхнюю границу нормы IL-6 принято значение 5,74 пг / мл [11] и рассчитана частота встречаемости диплотипов *TAS2R38* среди больных БА с нормальным и повышенным IL-6. Оказалось, что в подгруппе с повышенным уровнем IL-6 носители AVI / AVI составляют 49,2 %, а в группе с нормальной концентрацией цитокина – 28,6 % ( $p = 0,04$ ). Значимость ассоциации возрастала после коррекции на пол, возраст, ИК и ОФВ<sub>1</sub> (ОШ – 3,0; 95%-ный ДИ – 1,17–7,86;  $p = 0,02$ ). Дополнительно было рассчитано соотношение концентраций провоспалительного IL-6 и противовоспалительного IL-10 и установлено, что носительство диплотипа AVI / AVI сопровождалось более высоким показателем соотношения IL-6 / IL-10 по сравнению с PAV / PAV (см. табл. 5).

Примечательно отсутствие самостоятельных взаимосвязей IL-6 с показателями вентиляционной функции легких, но для соотношения IL-6 / IL-10 были характерны обратные корреляции с ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ ( $\rho = -0,19$ ;  $p = 0,04$ ), ПОС ( $\rho = -0,23$ ;  $p = 0,02$ ) и МОС<sub>25</sub> ( $\rho = -0,23$ ;  $p = 0,02$ ). Кроме того, отмечалась прямая корреляционная связь между показателем IL-6 / IL-10 и уровнем общего IgE ( $\rho = 0,25$ ;  $p = 0,007$ ).

## Обсуждение

Впервые продемонстрировано, что ОНП гена *TAS2R38*, с одной стороны, могут быть связаны с повышенной вероятностью курения у больных БА, с другой – ассоциированы с развитием БА на фоне курения. С заболеванием были сопряжены гомозиготные варианты GG, TT и AA для ОНП rs713598, rs1726866 и rs10246939 соответственно, объединяемые в диплотип AVI / AVI. Этот же диплотип был взаимосвязан с курением на фоне БА.

Курение – известный фактор, влияющий не только на развитие БА, но и на ее течение и исход: курящим пациентам сложнее достичь контроля, они испытывают более существенное снижение качества жизни и частые обострения [12]. Можно было бы ожидать, что обнаруженная ассоциация диплотипа AVI / AVI с БА и тяжелой бронхиальной обструкцией должна быть обусловлена более высоким ИК у больных данной категории, однако проведенная коррекция на ко-

вариаты не подтверждает данное предположение. Таким образом, первичный эффект диплотипа AVI / AVI на формирование БА реализуется на фоне курения, но не обусловлен его интенсивностью, а в дальнейшем, когда заболевание уже развилось, ОНП *TAS2R38*, по-видимому, определяют степень бронхиальной обструкции вне зависимости от статуса курения. Как было установлено, определенную роль в этом может играть IL-6, повышенный уровень которого обнаружен у носителей диплотипа AVI / AVI.

Функциональная значимость аминокислотных замен, вызванных ОНП *TAS2R38*, хорошо изучена. Так, вариант AVI вызывает увеличение порога активации рецептора, в результате чего его гомозиготные носители не ощущают вкус таких горьких соединений, как фенилтиоимочевина и пропилтиоурацил. Гаплотип PAV, напротив, связан с повышенной способностью ощущать вещества, содержащие тиоцианатную группу, при этом гетерозиготы AVI / PAV характеризуются умеренной чувствительностью *TAS2R38* по сравнению с носителями диплотипа PAV / PAV [13].

Компоненты сигаретного дыма, такие, как твердые частицы, N-фирмилнорникотин и котинин способны активировать PAV, но не AVI вариант *TAS2R38* [14]. Вероятно, по этой причине гомозиготы AVI / AVI хуже ощущают горький вкус сигаретного дыма и могут быть более подвержены формированию табачной зависимости. Нами зафиксирована взаимосвязь диплотипа AVI / AVI с курением только у больных БА, хотя ранее ассоциация варианта AVI с этой вредной привычкой была обнаружена в общей популяции европеоидных американцев [15]. В целом данные о влиянии генетических вариантов *TAS2R38* на курение остаются противоречивыми: например, среди жителей Китая выявлена обратная зависимость – частота диплотипа PAV / PAV среди курильщиков была выше, чем AVI / AVI [14]. Вероятнее всего, помимо генетического, существуют другие механизмы нарушения чувствительности *TAS2R*, обусловленные, прежде всего, изменением числа самих рецепторов или их внутриклеточным сигналингом. Так, установлено, что экспрессия различных *TAS2R*, в т. ч. *TAS2R38*, ниже на поверхности языка у курильщиков по сравнению с никогда не курившими лицами [16]. Кроме того, не исключено, что экспрессия *TAS2R* может изменяться под влиянием дополнительных причин, например, воспалительных медиаторов. Таким образом, очевидно, что эффект диплотипов *TAS2R38* на курение будет подвержен модуляции различными факторами, чем может объясняться противоречивость литературных данных.

Установлено, что генетически детерминированная повышенная активность *TAS2R38* на фоне действия сигаретного дыма или неизвестных до настоящего времени эндогенных лигандов носит протективный характер в отношении патогенетических процессов, характерных для БА. Например, известно, что *in vitro* при активации PAV-варианта *TAS2R38* аллилизотиоцианатом на лейкоцитах снижается индуцированная липополисахаридами продукция TNF- $\alpha$ , оказывая таким образом противовоспалительный

Таблица 5  
Концентрации цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой с различными диплотипами по однонуклеотидным полиморфизмам TAS2R38

Table 5  
Blood serum concentrations of cytokines in the patients with asthma with different diplotypes for single nucleotide polymorphisms TAS2R38

| Показатель              | AVI / AVI          | AVI / PAV         | PAV / PAV          | Значимость, p |
|-------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|---------------|
| IgE, МЕ / мл            | 110,1 (45,1–278,5) | 96,2 (36,3–227,4) | 148,0 (51,1–209,4) | $p_1 = 0,51$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,91$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,51$  |
| IL-2, пг / мл           | 0,6 (0,0–4,5)      | 0,1 (0,0–2,2)     | 1,2 (0,0–1,9)      | $p_1 = 0,30$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,91$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,56$  |
| IL-4, пг / мл           | 4,0 (0,0–10,3)     | 1,3 (0,0–3,7)     | 3,5 (0,6–7,9)      | $p_1 = 0,19$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,84$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,16$  |
| IL-5, пг / мл           | 3,2(2,2–8,5)       | 3,7 (1,6–7,2)     | 4,9 (2,3–10,3)     | $p_1 = 0,68$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,42$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,29$  |
| IL-6, пг / мл           | 10,5 (6,2–20,2)    | 6,7 (2,5–11,4)    | 6,4 (4,3–9,4)      | $p_1 = 0,005$ |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,01$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,67$  |
| IL-9, пг / мл           | 2,4 (0,6–13,4)     | 2,6 (1,4–5,6)     | 3,0 (1,9–5,4)      | $p_1 = 0,99$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,61$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,67$  |
| IL-10, пг / мл          | 2,4 (1,4–4,4)      | 2,1 (1,4–3,3)     | 2,5 (2,1–4,0)      | $p_1 = 0,28$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,90$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,28$  |
| IL-13, пг / мл          | 3,9 (1,3–10,6)     | 4,2 (0,9–6,5)     | 3,9 (1,3–6,2)      | $p_1 = 0,36$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,53$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,98$  |
| IL-17A, пг / мл         | 0,02 (0,0–0,14)    | 0,02 (0,0–0,14)   | 0,02 (0,0–0,22)    | $p_1 = 0,79$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,69$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,49$  |
| IL-17F, пг / мл         | 0,3 (0,0–1,8)      | 0,3 (0,0–3,7)     | 0,3 (0,0–1,6)      | $p_1 = 0,87$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,86$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,82$  |
| IL-22, пг / мл          | 6,7 (4,6–10,5)     | 5,4 (3,7–8,8)     | 5,4 (3,5–9,2)      | $p_1 = 0,17$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,18$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,77$  |
| TNF- $\alpha$ , пг / мл | 2,7 (0,0–55,1)     | 0,0 (0,0–21,6)    | 8,7 (0,0–36,9)     | $p_1 = 0,53$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,90$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,52$  |
| IFN- $\gamma$ , пг / мл | 12,1 (2,4–43,8)    | 8,3 (2,4–23,3)    | 9,4 (2,4–17,2)     | $p_1 = 0,42$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,30$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,68$  |
| IL-6 / IL-10            | 4,5 (3,1–5,9)      | 3,2 (1,7–5,5)     | 2,4 (1,8–3,2)      | $p_1 = 0,07$  |
|                         |                    |                   |                    | $p_2 = 0,003$ |
|                         |                    |                   |                    | $p_3 = 0,18$  |

Примечание: AVI (Ala-Val-Ile) – аланин-валин-изолейцин; PAV (Pro-Ala-Val) – пролин-аланин-валин; Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа; IFN – интерферон; статистическая значимость различий:  $p_1$  – между носителями AVI / AVI и AVI / PAV,  $p_2$  – между носителями AVI / AVI и PAV / PAV,  $p_3$  – между носителями AVI / PAV и PAV / PAV.  
Note: statistical significance of differences:  $p_1$  – between AVI / AVI and AVI / PAV carriers,  $p_2$  – between AVI / AVI and PAV / PAV carriers,  $p_3$  – between AVI / PAV and PAV / PAV carriers.

эффект [17]. Данное наблюдение косвенно подтверждает полученные результаты: несмотря на то, что уровень TNF- $\alpha$  при БА не зависел от ОНП *TAS2R38*, концентрация провоспалительного цитокина IL-6 была выше у гомозиготных носителей нефункционального варианта AVI.

В свою очередь, IL-6 является медиатором, играющим важную роль в развитии и прогрессировании БА. По данным метаанализа, его сывороточный уровень действительно увеличен у больных БА [18] и коррелирует с частотой обострений заболевания [19]. Благодаря накопленным данным показано, что IL-6 может служить принципиальным регулятором аллергического воспаления, составляющего основу БА. Установлено, что он снижает апоптоз и способствует дифференцировке Th2-клеток за счет индукции IL-4, при этом дифференцировка лимфоцитов по пути Th1, напротив, ингибируется за счет антагонизма с IFN- $\gamma$ . IL-6 также может вызывать гиперсекрецию слизи в бронхах благодаря повышению уровня IL-13, а в некоторых условиях способствовать развитию нейтрофильного воспаления и тяжелой БА за счет стимулирующего влияния на продукцию IL-17 и дифференцировки T-хелперов соответствующего типа [20].

## Заключение

Впервые установлено, что ОНП гена *TAS2R38* могут быть ассоциированы с развитием БА и тяжестью вентиляционных нарушений. Диплотип AVI / AVI, опосредующий сниженную функциональную активность рецептора, достоверно чаще встречался у курящих больных БА и был взаимосвязан с БА среди курильщиков. Кроме того, носительство данного диплотипа было сопряжено с формированием тяжелой бронхиальной обструкции вне зависимости от статуса курения, что может быть обусловлено повышенной продукцией IL-6.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на изучение особенностей экспрессии *TAS2R38* на респираторном эпителии и лейкоцитах у больных БА с выявлением их взаимосвязи с клинико-функциональными и биохимическими характеристиками заболевания. Дополнительный интерес может представлять верификация эффекта активации *TAS2R38* на продукцию IL-6 *in vitro* в первичных клеточных культурах, полученных от больных БА и здоровых лиц. Также остается неизвестным, какое влияние на экспрессию *TAS2R* оказывают препараты, применяемые для базисной терапии БА.

## Литература

- Wang Z., Li Y., Gao Y. et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir. Res.* 2023; 24 (1): 169. DOI: 10.1186/s12931-023-02475-6.
- Burnette A., Wang Y., Rane P.B. et al. Incremental cost burden among patients with severe uncontrolled asthma in the United States. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2023; 29 (7): 825–834. DOI: 10.18553/jmcp.2023.29.7.825.
- Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Карпов О.И. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя

тяжелой бронхиальной астмы. *Качественная клиническая практика.* 2019; (3): 4–12. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10078.

- Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter taste receptors for asthma therapeutics. *Front. Physiol.* 2019; 10: 884. DOI: 10.3389/fphys.2019.00884.
- Yoon S.Y., Shin E.S., Park S.Y. et al. Association between polymorphisms in bitter taste receptor genes and clinical features in Korean asthmatics. *Respiration.* 2016; 91 (2): 141–150. DOI: 10.1159/000443796.
- Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О. и др. Взаимосвязь полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* с предрасположенностью к бронхиальной астме. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2024; (92): 8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-8-17.
- Shivam V. A meta-analysis on polymorphic trait of taste perception mediated by *TAS2R38* genotype. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2024; 32 (5): 497–505. DOI: 10.1037/pha0000728.
- Jeruzal-Swiątecka 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; 12 (1): 168. DOI: 10.3390/biomedicines12010168.
- Piatti G., Ambrosetti U., Robino A. et al. Primary ciliary dyskinesia: The impact of taste receptor (*TAS2R38*) gene polymorphisms on disease outcome and severity. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (9): 727–731. DOI: 10.1159/000508938.
- Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу в сыворотке крови при бронхиальной астме (гипотеза). *Пульмонология.* 2017; 27 (5): 567–572. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572.
- Said E.A., Al-Reesi I., Al-Shizawi N. et al. Defining IL-6 levels in healthy individuals: a meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (6): 3915–3924. DOI: 10.1002/jmv.26654.
- Thomson N.C., Polosa R., Sin D.D. Cigarette smoking and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (11): 2783–2797. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.04.034.
- Bufe B., Breslin P.A., Kuhn C. et al. The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr. Biol.* 2005; 15 (4): 322–327. DOI: 10.1016/j.cub.2005.01.047.
- Qi F.Y., Zhu Z.H., Li M. et al. Genetic variations in the bitter taste receptor gene *TAS2R38* are related to cigarette smoking behavior in Han Chinese smokers. *Genes Genomics.* 2022; 44 (11): 1363–1374. DOI: 10.1007/s13258-022-01311-3.
- Risso D.S., Kozlitina J., Sainz E. et al. Genetic variation in the *TAS2R38* bitter taste receptor and smoking behaviors. *PLoS One.* 2016; 11 (10): e0164157. DOI: 10.1371/journal.pone.0164157.
- Aoki M., Takao T., Takao K. et al. Lower expressions of the human bitter taste receptor *TAS2R* in smokers: reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Tob. Induc. Dis.* 2014; 12 (1): 12. DOI: 10.1186/1617-9625-12-12.
- Tran H.T.T., Stetter R., Herz C. et al. Allyl isothiocyanate: A *TAS2R38* receptor-dependent immune modulator at the interface between personalized medicine and nutrition. *Front. Immunol.* 2021; 12: 669005. DOI: 10.3389/fimmu.2021.669005.
- Pan R., Kuai S., Li Q. et al. Diagnostic value of IL-6 for patients with asthma: a meta-analysis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2023; 19 (1): 39. DOI: 10.1186/s13223-023-00794-3.
- Peters M.C., Mauger D., Ross K.R. et al. Evidence for exacerbation-prone asthma and predictive biomarkers of exacerbation frequency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (7): 973–982. DOI: 10.1164/rccm.201909-1813OC.
- Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (9): 1281–1290. DOI: 10.7150/ijbs.4874.

Поступила: 26.02.25  
Принята к печати: 04.07.25

## References

- Wang Z., Li Y., Gao Y. et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir. Res.* 2023; 24 (1): 169. DOI: 10.1186/s12931-023-02475-6.

2. Burnette A., Wang Y., Rane P.B. et al. Incremental cost burden among patients with severe uncontrolled asthma in the United States. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2023; 29 (7): 825–834. DOI: 10.18553/jmcp.2023.29.7.825.
3. Zyryanov S.K., Dyakov I.N., Karpov O.I. [Modeling of the impact of biological drugs in the economic burden of severe asthma]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019; (3): 4–12. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10078 (in Russian).
4. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter taste receptors for asthma therapeutics. *Front. Physiol.* 2019; 10: 884. DOI: 10.3389/fphys.2019.00884.
5. Yoon S.Y., Shin E.S., Park S.Y. et al. Association between polymorphisms in bitter taste receptor genes and clinical features in Korean asthmatics. *Respiration.* 2016; 91 (2): 141–150. DOI: 10.1159/000443796.
6. Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O. et al. [Association of TAS2R3, TAS2R4 and TAS2R5 gene polymorphism with predisposition to asthma]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2024; (92): 8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-8-17 (in Russian).
7. Shivam V. A meta-analysis on polymorphic trait of taste perception mediated by TAS2R38 genotype. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2024; 32 (5): 497–505. DOI: 10.1037/pha0000728.
8. Jeruzal-Swiątecka 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; 12 (1): 168. DOI: 10.3390/biomedicines12010168.
9. Piatti G., Ambrosetti U., Robino A. et al. Primary ciliary dyskinesia: The impact of taste receptor (TAS2R38) gene polymorphisms on disease outcome and severity. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (9): 727–731. DOI: 10.1159/000508938.
10. Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. [Bitter taste receptors in serum of patients with asthma (a hypothesis)]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (5): 567–572. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572 (in Russian).
11. Said E.A., Al-Reesi I., Al-Shizawi N. et al. Defining IL-6 levels in healthy individuals: a meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (6): 3915–3924. DOI: 10.1002/jmv.26654.
12. Thomson N.C., Polosa R., Sin D.D. Cigarette smoking and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (11): 2783–2797. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.04.034.
13. Bufo B., Breslin P.A., Kuhn C. et al. The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr. Biol.* 2005; 15 (4): 322–327. DOI: 10.1016/j.cub.2005.01.047.
14. Qi F.Y., Zhu Z.H., Li M. et al. Genetic variations in the bitter taste receptor gene TAS2R38 are related to cigarette smoking behavior in Han Chinese smokers. *Genes Genomics.* 2022; 44 (11): 1363–1374. DOI: 10.1007/s13258-022-01311-3.
15. Risso D.S., Kozlitina J., Sainz E. et al. Genetic variation in the TAS2R38 bitter taste receptor and smoking behaviors. *PLoS One.* 2016; 11 (10): e0164157. DOI: 10.1371/journal.pone.0164157.
16. Aoki M., Takao T., Takao K. et al. Lower expressions of the human bitter taste receptor TAS2R in smokers: reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Tob. Induc. Dis.* 2014; 12 (1): 12. DOI: 10.1186/1617-9625-12-12.
17. Tran H.T.T., Stetter R., Herz C. et al. Allyl isothiocyanate: A TAS2R38 receptor-dependent immune modulator at the interface between personalized medicine and nutrition. *Front. Immunol.* 2021; 12: 669005. DOI: 10.3389/fimmu.2021.669005.
18. Pan R., Kuai S., Li Q. et al. Diagnostic value of IL-6 for patients with asthma: a meta-analysis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2023; 19 (1): 39. DOI: 10.1186/s13223-023-00794-3.
19. Peters M.C., Mauger D., Ross K.R. et al. Evidence for exacerbation-prone asthma and predictive biomarkers of exacerbation frequency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (7): 973–982. DOI: 10.1164/rccm.201909-1813OC.
20. Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (9): 1281–1290. DOI: 10.7150/ijbs.4874.

Received: February 26, 2025

Accepted for publication: July 04, 2025

## Информация об авторах / Authors Information

**Наумов Денис Евгеньевич** — к. м. н., заведующий лабораторией молекулярных и трансляционных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: denn1985@bk.ru (SPIN-код: 9818-3790; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3921-8755>)

**Denis E. Naumov**, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Molecular and Translational Research, Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration” of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: denn1985@bk.ru (SPIN-code: 9818-3790; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3921-8755>)

**Котова Олеся Олеговна** — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории механизмов вирус-ассоциированных патологий развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru (SPIN-код: 7892-4969; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1984-2596>)

**Olesya O. Kotova**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration” of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru (SPIN-code: 7892-4969; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1984-2596>)

**Гассан Дина Анатольевна** — к. м. н., заведующая лабораторией механизмов вирус-ассоциированных патологий развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: dani-shi@mail.ru (SPIN-код: 8616-1673; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3718-9962>)

**Dina A. Gassan**, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and

Pathology of Respiration” of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: dani-shi@mail.ru (SPIN-code: 8616-1673; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3718-9962>)

**Шелудько Елизавета Григорьевна** — к. м. н., научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: liza.sheludko@mail.ru (SPIN-код: 5991-6089; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6622-5198>)

**Elizaveta G. Shelud'ko**, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of Molecular and Translational Research, Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration” of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: liza.sheludko@mail.ru (SPIN-code: 5991-6089; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6622-5198>)

**Афанасьева Евгения Юрьевна** — к. м. н., научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: evgeniyanev@yandex.ru (SPIN-код: 4447-8170; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6882-6226>)

**Evgeniya Yu. Afanasyeva**, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of Molecular and Translational Research, Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration” of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: evgeniyanev@yandex.ru (SPIN-code: 4447-8170; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6882-6226>)

**Конев Андрей Викторович** — младший научный сотрудник лаборатории механизмов вирус-ассоциированных патологий развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail:

andrkonev@vk.com (SPIN-код: 6301-4593; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4615-1455>)

**Andrey V. Konev**, Junior Researcher, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: andrkonev@vk.com (SPIN-code: 6301-4593; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4615-1455>)

**Перельман Юлий Михайлович** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией функциональных методов исследования дыха-

тельной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: jperelman@mail.ru (SPIN-код: 5043-7214; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>)

**July M. Perelman**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Functional Methods for Studying the Respiratory System, Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: jperelman@mail.ru (SPIN-code: 5043-7214; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>)

#### Участие авторов

**Наумов Д.Е.** – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста

**Котова О.О.** – сбор и обработка материала

**Гассан Д.А.** – сбор и обработка материала

**Шелудько Е.Г.** – сбор и обработка материала

**Афанасьева Е.Ю.** – сбор и обработка материала

**Конов А.В.** – сбор и обработка материала, статистический анализ данных, написание текста

**Перельман Ю.М.** – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Naumov D.E.** – development of the concept and design of the study, writing the text

**Kotova O.O.** – collection and processing of the data

**Gassan D.A.** – collection and processing of the data

**Shelud'ko E.G.** – collection and processing of the data

**Afanasyeva E.Yu.** – collection and processing of the data

**Konev A.V.** – collection and processing of the data, statistical analysis of the data, writing the text

**Perelman Yu.M.** – development of the concept and design of the study, editing the text

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.