

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ692607> EDN: ZLBBQO

# Рецепторы горького вкуса как мишень бронхолитической терапии: молекулярные механизмы и терапевтический потенциал

А.В. Конев

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Благовещенск, Россия

## АННОТАЦИЯ

Сохраняющаяся у части пациентов недостаточная чувствительность к агонистам  $\beta_2$ -адренорецепторов и противовоспалительной терапии при обструктивных заболеваниях дыхательных путей актуализирует поиск внеадренергических мишеней, включая рецепторы горького вкуса.

Цель работы — оценить данные литературы о механизмах бронходилатации, опосредованной рецепторами горького вкуса, сопоставить их с  $\beta_2$ -адренергической сигнализацией и определить потенциал TAS2R как мишеней бронхолитической терапии.

Выполнен обзор публикаций, индексируемых в базах PubMed, eLibrary.Ru, КиберЛенинка, ResearchGate и Google Scholar, на русском и английском языках с 2006 по 2025 год. Показано, что рецепторы горького вкуса экспрессируются в гладкомышечных клетках дыхательных путей, эпителии и иммунных клетках. Их активация вызывает быструю релаксацию гладких мышц посредством трёх механизмов: (I) локального повышения  $\text{Ca}^{2+}$  с активацией ВКСа-каналов и последующей гиперполяризацией мембраны; (II)  $\text{G}\beta\gamma$ -опосредованного торможения L-типа  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов; (III) кофиллин-зависимой перестройки актинового цитоскелета без изменения фосфорилирования миозина. Ответ сохраняется в условиях Th2-воспаления и десенситизации  $\beta_2$ -адренорецепторов; отмечена аддитивность эффектов при сочетании с  $\beta_2$ -агонистами. Дополнительно описаны антипролиферативные эффекты в гладкомышечных клетках дыхательных путей, подавление IgE-зависимой активации тучных клеток и усиление мукоцилиарного клиренса.

Клинические испытания ингаляционных агонистов рецепторов горького вкуса для обструктивных заболеваний дыхательных путей не зарегистрированы. К основным ограничениям относятся межвидовые различия, необходимость высоких концентраций для ряда лигандов, токсичность отдельных соединений, органолептические и ирритантные эффекты.

Вывод: рецепторы горького вкуса в гладкомышечных клетках дыхательных путей представляют собой альтернативную мишень для бронхолитического воздействия при обструктивных заболеваниях дыхательных путей. В экспериментальных моделях горькие агонисты обеспечивают быстрое бронхорасширение, сохраняют эффективность при десенситизации  $\beta_2$ -адренорецепторов и проявляют антипролиферативные и противоремоделирующие свойства. К нерешённым вопросам клинической применимости можно отнести низкую аффинность и селективность существующих лигандов, полифармакологию, выраженный ирритантный и вкусовой профиль, межвидовые различия и отсутствие завершённых клинических исследований.

**Ключевые слова:** рецепторы горького вкуса (TAS2R); бронходилататоры; бронхиальная астма; хроническая обструктивная болезнь лёгких; гладкая мышца; бронхи;  $\beta_2$ -адренорецепторы; сигнальная трансдукция; обзор.

## Как цитировать:

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. DOI: 10.17816/KMJ692607 EDN: ZLBBQO

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ692607> EDN: ZLBBQO

# Bitter Taste Receptors as a Bronchodilator Therapy Target: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential

Andrey V. Konev

Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, Russia

## ABSTRACT

Persistent insufficient responsiveness to  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonists and anti-inflammatory therapy in some patients with obstructive airway diseases necessitates the search for nonadrenergic targets, including bitter taste receptors.

This work aimed to evaluate published data on the mechanisms of bronchodilation mediated by bitter taste receptors, compare them with  $\beta_2$ -adrenergic signaling, and assess the potential of TAS2Rs as bronchodilator therapy targets.

A review of publications in Russian and English indexed in PubMed, eLIBRARY.RU, CyberLeninka, ResearchGate, and Google Scholar from 2006 to 2025 was performed. Bitter taste receptors are expressed in airway smooth muscle cells, epithelial cells, and immune cells. Their activation induces rapid smooth muscle relaxation through three mechanisms: (1) local  $Ca^{2+}$  elevation with activation of BKCa channels and subsequent membrane hyperpolarization; (2)  $G\beta\gamma$ -mediated inhibition of L-type  $Ca^{2+}$  channels; and (3) cofilin-dependent remodeling of the actin cytoskeleton without changes in myosin phosphorylation. The response is preserved under conditions of Th2-mediated inflammation and  $\beta_2$ -adrenergic receptor desensitization; additive effects have been observed when combined with  $\beta_2$ -agonists. Furthermore, antiproliferative effects in airway smooth muscle cells, suppression of IgE-mediated mast cell activation, and enhancement of mucociliary clearance have been described.

Clinical trials of inhaled bitter taste receptor agonists for obstructive airway diseases have not been registered. The main limitations include interspecies differences, the requirement for high concentrations of certain ligands, toxicity of individual compounds, and irritant and organoleptic effects.

Conclusion: Bitter taste receptors in airway smooth muscle cells are an alternative bronchodilator therapy target in obstructive airway diseases. In experimental models, bitter taste receptor agonists induce rapid bronchodilation, retain efficacy in the presence of  $\beta_2$ -adrenoceptor desensitization, and exhibit antiproliferative and antiremodeling properties. Unresolved issues regarding clinical applicability include the low affinity and selectivity of currently available ligands, polypharmacology, a pronounced irritant and taste profile, interspecies differences, and the absence of completed clinical trials.

**Keywords:** bitter taste receptors (TAS2Rs); bronchodilators; asthma; chronic obstructive pulmonary disease; smooth muscle; bronchi; beta-2 adrenergic receptors; signal transduction; review.

## To cite this article:

Konev AV. Bitter taste receptors as a bronchodilator therapy target: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Kazan Medical Journal*. 2026;107(2): 251–262. DOI: [10.17816/KMJ692607](https://doi.org/10.17816/KMJ692607) EDN: ZLBBQO

Submitted: 09.10.2025

Accepted: 11.11.2025

Published online: 13.03.2026

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы определяется клиническими пределами действующих бронхолитиков и сохранением значительной доли пациентов с недостаточным контролем бронхиальной астмы<sup>1</sup> (БА) и с неблагоприятным течением хронической обструктивной болезни лёгких<sup>2</sup> (ХОБЛ), несмотря на совершенствование терапии по современным рекомендациям. В настоящее время основу бронхолитической терапии при обструктивных заболеваниях респираторного тракта составляют селективные агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов [1]. Тем не менее избыточное использование короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов (КДБА) связано с повышенным риском обострений и смертности, в связи с чем рекомендуемая стратегия лечения смещена к противовоспалительным средствам [2], что отражает ограничения адренергической бронходилатации. Кроме того,  $\beta_2$ -рецепторы подвержены тахифилаксии у ряда пациентов, использующих  $\beta_2$ -агонисты, а провоспалительные медиаторы снижают эффективность  $\beta_2$ -адренергической сигнализации [3, 4], что стимулирует поиск неадренергических мишеней для устойчивой бронхорелаксации.

Дополнительную проблему составляет тяжёлая (трудно контролируемая) БА, которая, несмотря на невысокую распространённость (5–10%), создаёт серьёзные сложности для достижения контроля даже при оптимальном подборе фармакотерапии и учёте индивидуальных фенотипических особенностей больного [5]. Что касается пациентов с ХОБЛ, также нередки ситуации, когда сохраняются симптомы и/или обострения заболевания на фоне ступенчатой ингаляционной терапии вплоть до тройных комбинаций, что подчёркивает потребность в новых подходах [6]. Ещё один известный класс препаратов — М-холинолитики, которые также обладают бронхолитическим эффектом. Короткодействующие М-холиноблокаторы (например, ипратропий) применяются в комбинации с короткодействующими агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов в неотложной терапии острой бронхиальной обструкции<sup>1</sup>. В то же время по скорости наступления субъективного облегчения они уступают агонистам  $\beta_2$ -адренорецепторов; в длительной поддерживающей терапии основное применение М-холинолитики находят при ХОБЛ как препараты длительного действия [7].

На этом фоне рецепторы горького вкуса (TAS2R), экспрессируемые на гладкомышечных клетках (ГМК) дыхательных путей, представляют собой принципиально иную траекторию регуляции бронхиального тонуса. Их активация вызывает быструю релаксацию ГМК

и бронходилатацию в моделях человека и животных, что делает TAS2R потенциальным резервным путём купирования бронхоспазма, а TAS2R-агонисты — логичным дополнением к комбинированной терапии [8]. Клинические перспективы TAS2R выходят за рамки бронходилатации: для агонистов данных рецепторов показаны антипролиферативные эффекты на ГМК и уменьшение признаков ремоделирования в моделях заболевания, а также ингибирование иммуноглобулина Е — зависимой активации тучных клеток [9]. Тем самым TAS2R потенциально способны влиять на частоту обострений и процессы ремоделирования — ключевые детерминанты неблагоприятного течения БА [10, 11].

**Цель обзора** — оценить данные литературы о молекулярных механизмах TAS2R-опосредованной бронходилатации, обобщить экспериментальные доказательства эффектов TAS2R-агонистов на ГМК *in vitro* и *in vivo*, сопоставить их с действием классических КДБА и очертить клинический потенциал, ограничения и требования к терапии, нацеленной на TAS2R.

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ДАННЫХ

Поиск литературы произведён по электронным базам PubMed, eLibrary.Ru, КиберЛенинка, ResearchGate и Google Scholar, используя такие ключевые слова, как «TAS2R (рецепторы горького вкуса)», «подтипы TAS2R», «бронходилатация», «ингаляционные бронходилататоры», «гладкая мускулатура дыхательных путей», « $\beta_2$ -адренорецепторы», «агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов», «бронхиальная астма», «хроническая обструктивная болезнь лёгких» на русском и английском языках. Проанализированы научные статьи, размещённые в этих электронных базах данных в период 2006–2025 гг. В поиске использовали название, аннотацию, ключевые слова и полный текст публикаций. Поиск охватывал клинические и экспериментальные исследования, а также описательные и систематические обзоры литературы. Из анализа исключали авторефераты диссертаций, тезисы конгрессов и конференций, а также работы, в которых были представлены неполные данные.

## TAS2R-РЕЦЕПТОРЫ И ИХ РОЛЬ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ

Рецепторы горького вкуса (TAS2R) — это семейство трансмембранных рецепторов, сопряжённых с G-белком (GPCR), традиционно локализующихся на вкусовых клетках языка, где они вызывают реакцию на горькие вещества. TAS2R структурно состоят из семи трансмембранных доменов, короткого внеклеточного N-конца,

<sup>1</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2025 update). В: GINA [Internet]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/2025-gina-main-report> Дата обращения: 21.08.2025.

<sup>2</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 report. В: GOLD [Internet]. Режим доступа: <https://goldcopd.org/gold-reports> Дата обращения: 21.08.2025.

внутриклеточного С-конца, трёх внеклеточных и трёх внутриклеточных петель. У человека описано 26 подтипов TAS2R — например, TAS2R1–5, 7–10, 13, 14, 16, 19, 20, 30, 31, 38–43, 45, 46, 50 и 60 [12]; соответствующие гены кластеризованы в локусах 5p15, 7q31 и 12p13. Нумерация включает утраченные у человека изоформы (например, TAS2R6, 11 и др.), сохранившиеся у других млекопитающих [13]. TAS2R образуют обособленный Т-класс GPCR: их последовательности имеют <20% идентичности с другими GPCR и лишены консервативных мотивов DRY и NPxxY; филогенетически TAS2R формируют отдельную ветвь, что подчёркивает их специфическое происхождение и функции [14].

TAS2R, помимо вкусовых клеток, широко представлены в различных тканях и органах, в том числе в верхних и нижних дыхательных путях человека — в ГМК бронхов, мерцательном эпителии, солитарных хемосенсорных/тучных клетках и ряде иммунных клеток врождённого и адаптивного иммунитета [15]. Их активация вызывает бронходилатацию, антимитогенные эффекты, модуляцию мукоцилиарного клиренса и противомикробные эффекты [9, 16].

Независимые исследования *ex vivo* на изолированных бронхах человека подтвердили экспрессию ряда TAS2R: транскрипты детектируются как у пациентов с БА, так и у лиц без БА [8]. Так, по данным полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, в бронхиальной стенке обнаруживаются мРНК TAS2R4, -5, -7, -8, -9, -10, -14, -19, -20, -31, -38, -39, -43, -45 и -46 [17].

В ГМК человека наиболее высоко экспрессированы подтипы TAS2R10, TAS2R14 и TAS2R31. Уровень мРНК TAS2R10, TAS2R14 и TAS2R31 превышает таковой для  $\beta_2$ -адренорецепторов в 3–4 раза [18]. TAS2R46 также присутствует на ГМК, хотя и в относительно низком количестве, а TAS2R7, TAS2R16, TAS2R38 и некоторые другие подтипы не экспрессируются в ГМК дыхательных путей, однако присутствуют в других клетках [19].

Функциональные исследования с селективными агонистами на изолированных бронхах человека и культурах ГМК указывают на ключевую роль TAS2R5, TAS2R10 и TAS2R14 в обеспечении расслабления бронхов под действием горьких веществ [17, 19]. Это согласуется с широким спектром горьких лигандов, распознаваемых подтипами 10 и 14, а также их относительно высокой экспрессией на ГМК [18]. Таким образом, дыхательные пути человека экспрессируют несколько подтипов TAS2R, среди которых отдельные рецепторы (TAS2R10, -14, -31 и др.) могут играть ключевую роль в бронходилатации.

Примечательно, что для вкусовых клеток полости рта характерна «классическая» TAS2R-сигнализация с участием густдудина (gustducin), тогда как в гладкомышечных клетках дыхательных путей активность густдудина минимальна, и передачу сигнала обеспечивают альтернативные G-белки [20, 21]. Современные представления о TAS2R-опосредованных механизмах бронхорелаксации приведены ниже.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА TAS2R-ОПОСРЕДОВАННОЙ РЕЛАКСАЦИИ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК (*IN VITRO* → *EX VIVO* → *IN VIVO*)

Для оценки терапевтического потенциала TAS2R принципиально важен не только сам факт их активации, но и воспроизводимость бронходилатирующих эффектов в различных экспериментальных условиях. В этом разделе далее будут рассмотрены известные результаты, полученные в *in vitro* системах (клеточные и тканевые модели) и в доклинических *in vivo* экспериментах.

**Исследования *in vitro*.** Бронхорасширяющий эффект TAS2R-агонистов первоначально продемонстрирован на ГМК дыхательных путей человека. Горькие вещества (хинин, хлорохин, сахарин, денатоний, стрихнин и др.) вызывали локальное повышение внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , регистрируемое флуоресцентными индикаторами [18], и параллельное расслабление ГМК, измеряемое по снижению напряжения/жёсткости в гелевых или цитометрических тестах [22]. Эффекты наблюдались в микромолярном–миллимолярном диапазоне концентраций: например, фенантролин индуцировал релаксацию бронхиальных колец при  $\sim 10 \mu M$ , тогда как хлорохин и хинин — при 0,1–1 М [18]. Важно отметить, что астматическое воспаление не нарушает TAS2R-сигналинг: ГМК, полученные от пациентов с БА, также экспрессируют подтипы TAS2R5, -10, -14 и -31 и демонстрируют сопоставимые  $Ca^{2+}$ -ответы и степень релаксации по сравнению с клетками здоровых доноров [21]. Кроме того, TAS2R-агонисты сохраняют бронходилатирующую активность даже при воздействии провоспалительных цитокинов [например, интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-13] и при искусственной десенситизации  $\beta_2$ -адренорецепторов [8, 23].

**Исследования *ex vivo* и *in vivo*.** В изолированных трахеях и бронхах мышей горькие вещества вызывали выраженную релаксацию предварительно сокращённой гладкой мускулатуры [24]. Более того, в исследованиях D.A. Deshpande и соавт. (2010) показано, что ингаляция TAS2R-агонистов у мышей индуцирует бронходилатацию, по амплитуде превосходящую действие стандартных КДБА [18].

Активация TAS2R может избирательно модулировать сигналы, индуцирующие бронхоспазм. Так, хлорохин почти полностью подавляет рост внутриклеточного  $Ca^{2+}$  в ГМК, вызванный гистамином, тогда как при спазме, индуцированном эндотелином-1, аналогичного эффекта не наблюдается [25]. Таким образом, эти различия зависят не от подтипа TAS2R или природы G-белка (Gq против G $\beta$ ), а от специфической комбинации лиганда TAS2R и активированного спазмогенного рецептора, что подчёркивает контекст-зависимость TAS2R-сигналинга.

Опыты на изолированных человеческих бронхах дали неоднозначные результаты. Так, в исследованиях

D.A. Deshpande и соавт. (2010) хлорохин и сахарин индуцировали расслабление, тогда как A.H. Morice и соавт. (2011) сообщали, что в человеческой трахее хлорохин действовал значительно слабее изопrenalина, а сахарин оказывал необратимый расслабляющий эффект лишь при цитотоксических концентрациях [18, 26]. Эти расхождения подчёркивают выраженные межвидовые различия: если у мышей сахарин эффективно расширяет бронхи [18], то на изолированных человеческих ГМК он не оказывает значимого расслабляющего действия [17]. По всей видимости, это могло быть связано как с различиями в экспрессии подтипов TAS2R у разных видов, так и с неодинаковой селективностью агонистов и особенностями видовых узлов сигнального каскада. Так, для человеческих ГМК дополнительно описан цитоскелетный путь Par3–LIMK–кофилин [27]. В совокупности доклинические данные указывают на способность активации TAS2R индуцировать бронходилатацию, однако выраженность эффекта зависит от биологического вида рецепторного пертуара и экспериментальных условий [9, 28].

Тем не менее по состоянию на момент подготовки рукописи в публичных реестрах не зарегистрировано ни одного завершённого или текущего клинического исследования ингаляционных TAS2R-агонистов у пациентов с БА или ХОБЛ.

Единственным препаратом<sup>3</sup>, проходящим клиническое исследование, действие которого непосредственно основано на активации TAS2R-сигналинга в дыхательных путях человека, является назальный спрей GLS-1200 (хинин). Выбор хинина для интраназального применения обоснован его фармакологическим профилем как неспецифического агониста нескольких TAS2R [29], в первую очередь TAS2R38, экспрессируемых на апикальной поверхности ресничных клеток синоназального эпителия. Хинин воспроизводимо индуцирует продукцию оксида азота и повышает частоту биения ресничек, что приводит к усилению мукоцилиарного клиренса и может иметь клиническое значение при хроническом риносинусите [30].

Параллельно TAS2R-агонисты проходят клинические испытания, не связанные с респираторными заболеваниями, например ARD-101 — в контексте терапии гиперфагии и ожирения [31]. Эти разработки подтверждают валидность TAS2R как лекарственной мишени, однако их результаты пока не могут быть напрямую экстраполированы на пациентов с БА или ХОБЛ.

Важно подчеркнуть, что различные горькие агонисты способны индуцировать неодинаковые эффекторные состояния TAS2R. На клетках дыхательных путей человека показан феномен функциональной селективности рецепторов — это свойство GPCR, при котором агонисты одного и того же рецептора по-разному формируют его активные

конформации, из-за чего рецептор предпочитительно активирует одни внутриклеточные пути и слабо включает другие [32]. Так, часть горьких молекул вызывает острое расслабление ГМК и одновременно ингибирует активацию киназы 1 и 2, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK1/2), что сопровождается антипролиферативным эффектом [32]. По мнению автора, такая комбинация механизмов может формировать потенциальную основу для противоремоделирующего действия в дыхательных путях.

## ПРОФИЛЬ АГОНИСТОВ TAS2R: СЕЛЕКТИВНОСТЬ, ЭФФЕКТЫ, ДОЗЫ

Для оценки потенциальной практической значимости TAS2R-терапии необходимо рассмотреть спектр известных горьких агонистов TAS2R и данные об их бронходилатирующем действии, полученные как в клеточных моделях, так и в экспериментах *ex vivo* и *in vivo*. В табл. 1 автором обзора приведены примеры горьких веществ — агонистов TAS2R — и унифицированные количественные показатели в экспериментах, где исследовалась их бронхолитическая активность.

Совокупность данных по TAS2R-агонистам указывает на широкий диапазон бронходилатирующих эффектов — от их умеренного расслабления до полного купирования спазма [40]. Однако результаты существенно зависят от конкретного соединения, экспозиции и концентрации вещества [41]. Для ряда веществ (хинин, хлорохин, флуфенамовая кислота, дифенидол, дифенгидрамин) продемонстрированы убедительные эффекты *ex vivo* на человеческих бронхах, тогда как для других (денатоний, сахарин) релаксация подтверждена преимущественно в животных моделях [17, 18, 24, 25, 27, 33].

Отдельные соединения имеют обнадёживающий профиль: например, артисунат в модели на мышах вызывает дозозависимое бронхорасширение, при дозе 120 µg сопоставимое по эффекту с сальбутамолом 3 µg, что делает его удобной отправной точкой для оптимизации ингаляционных форм [37].

Наибольшую ценность представляют селективные агонисты TAS2R14 и TAS2R10 (флуфенамовая кислота, эритромицин, дифенгидрамин) и TAS2R5 (фенантролин), поскольку они позволяют напрямую связать активацию конкретного подтипа с бронхорелаксацией [17, 18, 25, 27, 39]. Подбор селективных агонистов к этим рецепторам рассматривается как приоритетное направление разработки новых бронхорасширяющих средств. В целом имеющиеся данные подтверждают функциональную роль TAS2R в регуляции бронхиального тонуса, одновременно подчёркивая необходимость поиска высокоаффинных,

<sup>3</sup> ClinicalTrials.gov. GLS-1200 topical nasal spray to prevent sinusitis after endoscopic sinus surgery. B: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. Режим доступа: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04060316?rank=2&term=GLS1200> Дата обращения: 21.09.2025.

**Таблица 1.** Агонисты TAS2R: рецепторная селективность и экспериментальные показатели бронхорасширяющего действия**Table 1.** TAS2R agonists: receptor selectivity and experimental indicators of bronchodilator activity

Соединение	Основные мишени (TAS2R)	Эффекты активации рецепторов ( <i>in vitro/ex vivo/in vivo</i> )	Стандартизованные метрики экспозиции и эффекта	Источник
Хинин (quinine)	TAS2R10, TAS2R14, TAS2R31	<i>ex vivo</i> (ИКБ, человек): релаксация; <i>in vivo</i> (ИТ, мышь): снижение сопротивления дыхательных путей	<i>ex vivo</i> : 1 $\mu\text{M}$ – 1 мМ; $\text{EC}_{50}$ ~ 0,2 мМ; <i>in vivo</i> : 150 $\mu\text{g/ml}$	[10, 17, 18]
Сахарин (saccharin)	Широкопрофильный агонист TAS2R	<i>in vitro</i> (ГМК, человек): релаксация, необратимая; <i>ex vivo</i> (ПТСЛ, мышь): релаксация	<i>in vitro</i> : до 1 мМ; $\text{EC}_{50}$ не указан; <i>ex vivo</i> : 1 мМ	[14, 18, 25]
Денатоний (denatonium benzoate)	Широкопрофильный агонист TAS2R	<i>in vivo</i> (мышь, модель БА): снижение сопротивления дыхательных путей; <i>ex vivo</i> (ИКБ, человек): без релаксации; <i>ex vivo</i> (ИКБ, морская свинка): расширение просвета дыхательных путей	<i>in vivo</i> : 200 $\mu\text{g}$ ; <i>ex vivo</i> (человек): до 1 мМ; <i>ex vivo</i> (морская свинка): 100 $\mu\text{g}$ (конц.-эффект)	[17, 18, 24]
Хлорохин (chloroquine)	Широкопрофильный агонист TAS2R	<i>ex vivo</i> (ИТ, мышь; сегменты бронхов, человек): релаксация; <i>in vivo</i> (ПТСЛ, мышь): бронходилатация в моделях астмы БА	<i>ex vivo</i> : ~70–93 $\mu\text{M}$ (конц.-эффект); $\text{EC}_{50}$ в диапазоне 1 $\mu\text{M}$ – 1 мМ; <i>in vivo</i> : 250 $\mu\text{g/ml}$ аэрозоля	[17, 22, 24, 33]
Стрихнин (strychnine)	TAS2R10, TAS2R46	<i>in vitro</i> (ГМК, человек): релаксация; <i>ex vivo</i> (ИКБ, человек): релаксация	<i>in vitro</i> : 50 $\mu\text{M}$ ; <i>ex vivo</i> : 1 $\mu\text{M}$ – 1 мМ (конц.-эффект); $\text{EC}_{50}$ ~ 100 $\mu\text{M}$	[17, 25, 34]
Кофеин (caffeine)	Слабый агонист TAS2R (например, TAS2R7/10)	<i>in vitro</i> (ГМК, корова): релаксация; <i>ex vivo</i> (ПТСЛ, человек): релаксация.	<i>in vitro</i> : 10 мМ; <i>ex vivo</i> : 1 $\mu\text{M}$ – 1 мМ; $\text{EC}_{50}$ ~ 20 мМ	[17, 35, 36]
Артисунат (Artesunate)	TAS2R-зависимый $\text{Ca}^{2+}$ -сигналинг (конкретный подтип не указан)	<i>in vivo</i> (мышь, модель БА): снижение сопротивления дыхательных путей; <i>in vitro</i> (ГМК, мышь/человек): релаксация	<i>in vivo</i> : 30, 60, 120 $\mu\text{g}$ (конц.-эффект); <i>in vitro</i> : 0,25–2,0 мМ	[37]
Дифенгидрамин (diphenhydramine)	Преимущественно TAS2R14	<i>in vitro</i> (ГМК, человек): релаксация	<i>in vitro</i> : 500 $\mu\text{M}$	[27]
Аristolохиевая кислота А (Aristolochic acid A)	TAS2R14	<i>in vitro</i> (ГМК, человек): релаксация; <i>ex vivo</i> (ПТСЛ, мышь): релаксация; <i>ex vivo</i> (ПТСЛ, человек): релаксация	<i>in vitro</i> : 500 $\mu\text{M}$ ; <i>ex vivo</i> (мышь): 1 мМ; <i>ex vivo</i> (человек): 1–100 $\mu\text{M}$	[27, 28]
Флуфенамовая кислота (flufenamic acid)	TAS2R14	<i>ex vivo</i> (ИКБ, человек): релаксация; <i>in vitro</i> (ГМК, человек): релаксация (конц.-эффект)	<i>ex vivo</i> : 10 $\mu\text{M}$ – 0,5 мМ; $\text{EC}_{50}$ ~ 20 $\mu\text{M}$ ; <i>in vitro</i> : 1 $\mu\text{M}$ ; $\text{EC}_{50}$ ~ 14,6 $\mu\text{M}$	[17, 38]
Эритромицин (erythromycin)	Преимущественно TAS2R10	<i>ex vivo</i> (ПТСЛ, человек): релаксация; <i>ex vivo</i> (ИТ, мышь): релаксация	<i>ex vivo</i> (человек): 10 $\mu\text{M}$ – 0,5 мМ; $\text{EC}_{50}$ ~ 60 $\mu\text{M}$ ; <i>ex vivo</i> (мышь): 1 мМ; $\text{EC}_{50}$ ~ 53–550 $\mu\text{M}$	[17, 39]
1,10-Фенантролин (1,10-phenanthroline)	TAS2R5	<i>ex vivo</i> (ИКБ, человек): релаксация	<i>ex vivo</i> : 10 $\mu\text{M}$ – 1 мМ	[17, 18]

Примечание. ПТСЛ — прецизионные тонкие срезы лёгких; ИТ — изолированная трахея; ИКБ — изолированные кольца бронхов;  $\text{EC}_{50}$  — концентрация агониста, вызывающая полумаксимальный отклик рецептора; конц.-эффект — концентрационно-зависимый эффект.

селективных и безопасных соединений для реальной их трансляции в клиническую практику.

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ TAS2R-ОПОСРЕДОВАННОЙ БРОНХОДИЛАТАЦИИ

В дыхательных путях TAS2R преимущественно сопряжены с  $G_{\alpha i}$ -белками (например,  $G_{\alpha i-1}$ , -2, -3). При связывании агониста G-белок диссоциирует, и  $\beta\gamma$ -комплекс субъединиц активирует мембранную фосфолипазу  $\text{C}\beta$  (PLC $\beta$ ).

Последняя катализирует образование инозитол-1,4,5-трифосфата ( $\text{IP}_3$ ), который высвобождает  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикула через  $\text{IP}_3$ -рецепторы [42]. В культурах ГМК бронхов добавление горьких веществ (хлорохин, сахарин, денатоний, хинин, стрихнин и др.) вызывает повышение цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$ , сопоставимое по амплитуде с сигналами от классических бронхоконстрикторов (гистамин, брадикинин) [25]. Логично было бы ожидать сокращения, однако активация TAS2R, напротив, индуцирует расслабление бронхиальной мускулатуры [22].

При этом дилатация сопровождается подавлением  $\text{Ca}^{2+}$ -осцилляций и снижением  $\text{Ca}^{2+}$ -чувствительности сократительного аппарата [28]. Таким образом, TAS2R формируют «кальциевый парадокс»: они повышают внутриклеточный  $\text{Ca}^{2+}$ , но вызывают релаксацию ГМК [42].

Ключ к разрешению данного парадокса связан с пространственной организацией сигнала от TAS2R. Повышение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  носит локальный характер: методом конфокальной визуализации зафиксировано формирование микродоменов  $\text{Ca}^{2+}$  вблизи плазмолеммы [18]. Следует отметить, что эти данные получены в культуре ГМК при относительно высоких концентрациях агонистов и ограниченном разрешении конфокальной визуализации (line-scan). Метод даёт косвенную оценку субмембранной локализации и не позволяет точно измерить расстояние до мембраны. Локальные всплески  $\text{Ca}^{2+}$  быстро активируют кальций-зависимые калиевые каналы большой проводимости (BKCa), вызывая выход  $\text{K}^+$ , гиперполяризацию мембраны и прекращение сокращения. В пользу этой модели свидетельствует устранение фармакологической блокадой BKCa (например, ибериотоксином) TAS2R-опосредованной гиперполяризации и релаксации [18].

Однако в ряде экспериментов BKCa-блокаторы не полностью предотвращали сокращение, а лишь частично его снижали [43]. Следовательно,  $\text{Ca}^{2+}$ /BKCa-зависимый путь можно считать ведущим механизмом TAS2R-индуцированной релаксации, но, помимо активации BKCa, TAS2R задействуют дополнительные механизмы, напрямую влияющие на сократительный аппарат в предсокращённой мышце.

В частности, стимуляция TAS2R14 индуцирует перестройку актинового цитоскелета через каскад  $\text{G}\beta\gamma/\text{PLC}\beta \rightarrow \text{Par3} \rightarrow$  ингибирование LIM-киназы  $\rightarrow$  дефосфорилирование кофилина. Активный кофилин разрезает F-актин, что приводит к быстрой деполимеризации и расслаблению без изменения уровня фосфорилирования миозина [44]. Этот путь  $\text{G}_i$ -зависим и требует  $\text{Ca}^{2+}$ -сигнала: блокада  $\text{IP}_3$ -рецепторов предотвращает дефосфорилирование кофилина. Функциональная значимость подтверждается в эксперименте с токсином коклюша, нокаут Par3 или кофилина устраняет TAS2R14-опосредованную релаксацию [38]. Таким образом, TAS2R формируют уникальный актин-опосредованный путь бронходилатации, дополняющий классический  $\text{Ca}^{2+}$ /BKCa-механизм.

Отдельный ионный механизм TAS2R-сигналинга связан с прямым взаимодействием  $\beta\gamma$ -субъединицы  $\text{G}_i$ -белка с потенциалзависимыми кальциевыми каналами L-типа. В результате вход  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку уменьшается, и сигнал бронхоконстриктора обрывается «на входе». В условиях предварительного сокращения активация TAS2R резко снижает цитозольный  $\text{Ca}^{2+}$  и вызывает расслабление. Эффект устраняется коклюшным токсином, т. е. аналогично  $\text{G}_i$ -зависим, но не требует активации  $\text{PLC}\beta/\text{IP}_3$  [22, 38].

Таким образом, TAS2R обеспечивают бронхорелаксацию через несколько параллельных модулей: (А)  $\text{Ca}^{2+}$ /

BKCa-зависимую гиперполяризацию, (Б) перестройку актина (каскад Par3–LIMK–кофилин) и (В) прямое ингибирование L-тип  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов  $\beta\gamma$ -субъединицей. Все три пути сопряжены с  $\text{G}_i$ -сигналингом и частично связаны с  $\text{PLC}\beta$ , что подчёркивает их комплементарность и вмешательство как в ионные потоки, так и в динамику цитоскелета.

## СРАВНЕНИЕ TAS2R С АГОНИСТАМИ $\text{B}_2$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ: РАЗЛИЧИЯ МЕХАНИЗМОВ БРОНХОРЕЛАКСАЦИИ И ДРУГИХ ЭФФЕКТОВ

В клинической практике основными бронходилататорами остаются КДБА, действующие через повышение циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и активацию протеинкиназы А, что снижает внутриклеточный  $\text{Ca}^{2+}$  и вызывает релаксацию ГМК. Как уже говорилось, механизм TAS2R иной: они не влияют на уровень цАМФ, а инициируют  $\text{G}_i$ -зависимый каскад с участием локального  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ -каналов и дополнительных сигнальных путей (кофилин, перестройка актина, ингибирование L-типа  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов) [18, 38, 42, 44]. Для сопоставления классических КДБА и перспективных TAS2R-агонистов автором обзора проведена сравнительная характеристика их мишеней, фармакодинамических особенностей и потенциальных клинических преимуществ, результаты чего представлены в табл. 2.

Следовательно, TAS2R-агонисты можно определить как отдельный класс бронходилататоров, отличных от  $\beta_2$ -агонистов как по точке приложения, так и по механизму действия. Экспериментальные данные подтверждают гипотезу возможного совместного применения горьких агонистов и  $\beta_2$ -стимуляторов с целью усиления бронхорасширяющего эффекта. В то же время вышеописанные различия делают TAS2R уникальной мишенью: новые бронходилататоры на их основе могли бы обходить проблемы, связанные с толерантностью и вариабельностью ответа на агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов.

## ОГРАНИЧЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ И ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ

Поиск новых классов бронходилататоров с альтернативными молекулярными мишенями является насущной потребностью пульмонологии. В этом контексте TAS2R, экспрессируемые на ГМК дыхательных путей, можно рассматривать как многообещающие новые терапевтические мишени [54]. Их активация индуцирует выраженное расслабление бронхов по механизму, отличному от  $\beta_2$ -адренергической стимуляции, и способна дополнить стандартную терапию. Наибольшую клиническую значимость такой подход может иметь у пациентов с генетически обусловленным низким ответом на активацию агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов, включая снижение экспрессии ADRB2 и/или изменения

**Таблица 2.** Ключевые различия  $\beta_2$ - и TAS2R-агонистов в релаксации гладкомышечных клеток дыхательных путей**Table 2.** Key differences between  $\beta_2$ -agonists and TAS2R agonists in airway smooth muscle cell relaxation

Характеристика	Агонисты $\beta_2$ -адренорецепторов (классический адренергический путь)	TAS2R-агонисты (внеадренергический путь)
Мишень действия	$\beta_2$ -адренорецептор — GPCR, преимущественно сопряжённый с Gs/аденилатциклазой/цАМФ-протеинкиназой А в ГМК дыхательных путей [45, 46]	Рецепторы горького вкуса TAS2R (GPCR семейства) на ГМК дыхательных путей [42]
Развитие тахифилаксии	Значительное: регулярная стимуляция $\beta_2$ адренорецепторов приводит к GRK-/ $\beta$ -аррестин-опосредованному фосфорилированию, интернализации и даунрегуляции рецепторов; клинически отмечается толерантность при длительном применении в высоких дозах КДБА [3]	Минимальное: продолжительная активация TAS2R вызывает сравнительно меньше десенситизации рецепторов. Отсутствует перекрёстная тахифилаксия — даже при толерантности к КДБА ответ через TAS2R сохраняется [16]. При этом у самих TAS2R возможна гомологичная десенситизация (GRK2/ $\beta$ -аррестин-зависимая), но её профиль и клиническая значимость переменчивы и зависят от функциональной селективности агониста [47]
Эффективность при воспалении	В среде Т2-воспаления ответ снижается. IL-13 ослабляет $\beta_2$ -адренергический релаксирующий эффект в человеческой ГМК и <i>ex vivo</i> (тонкие срезы ткани лёгких), в том числе на формотерол; механизм включает ERK-зависимые пути и GRK2-опосредованную десенситизацию $\beta_2$ -адренорецепторов. Ряд провоспалительных цитокинов вне Т2-оси (IL-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли-альфа) также уменьшает $\beta_2$ -адренергическую релаксацию, в частности через индукцию циклооксигеназы-2/простаноидов [48]	Сохраняется при воспалении. В условиях имитирующих Th2 воспаление (IL-13), релаксация бронхов через TAS2R не ухудшается [10]. В том же эксперименте с фрагментами лёгкого IL-13 снижал эффект формотерола (~35%), но не влиял на действие хинина. TAS2R-функция сохранялась в ГМК пациентов с БА
Максимальная бронходилатация	Высокая, но нередко неполная при выраженном сужении просвета и/или фенотипе с устойчивой бронхоконстрикцией. Эффект агонистов $\beta_2$ -адренорецепторов ограничен степенью существующей обструкции и резервом рецепторов [49]. В присутствии сильных спазмогенов эффект может ослабевать [50]	Высокая: агонисты TAS2R способны вызывать более мощное расслабление — в моделях <i>ex vivo</i> их эффект превосходит эффект КДБА по снижению тонуса сокращённых гладких мышц [18]. Даже на фоне спазмогенов (метахолин, гистамин) горькие вещества дают выраженную бронходилатацию [27]
Влияние на воспаление и ремоделирование	Противовоспалительные свойства продемонстрированы <i>in vitro/in vivo</i> . Для контроля воспаления необходимы ингаляционные глюкокортикоиды/биологическая терапия. Клинически значимого противовоспалительного или антиремоделирующего эффекта при БА не имеют. Исследование В. Кнох-Brown и соавт. (2025), показало, что выраженность бронходилатационного ответа предсказывает риск последующего развития хронической обструкции дыхательных путей и ремоделирования [51]	В доклинических исследованиях на экспериментальных моделях агонисты TAS2R не только снижают бронхоспазм, но и уменьшают аллерген-индуцированное воспаление и подавляют ремоделирование дыхательных путей (гиперплазию мышц [52], фиброз [10]), таким образом, они обладают мультимодальным действием. Также показано торможение пролиферации ГМК дыхательных путей под действием TAS2R-агонистов [53]

Примечание. GRK — рецепторная киназа, связанная с G-белком; IL — интерлейкин.

в генах, регулирующих  $\beta_2$ -адренергический сигнальный каскад [55, 56]. Помимо бронходилатации, активация TAS2R может проявляться противовоспалительными и защитными свойствами [30, 57]. Таким образом, лекарство, нацеленное на TAS2R, теоретически одновременно повлияло бы и на спазм, и на воспаление в дыхательных путях — уникальное сочетание для одного средства.

Однако существуют и серьёзные ограничения, которые предстоит преодолеть. Во-первых, большинство известных горьких веществ обладают низкой аффинностью к TAS2R, поэтому прямое использование в качестве препаратов затруднительно. Необходимо синтезировать новые соединения или модифицировать существующие, чтобы повысить специфичность и эффективность TAS2R-агонистов при низких концентрациях [58, 59, 60]. Сохра-

няющаяся активность TAS2R при десенситизации  $\beta_2$ -рецепторов традиционно рассматривается как их ключевое преимущество, однако оно не является абсолютным: сами TAS2R подвержены снижению восприимчивости при хронической стимуляции [61, 62].

Во-вторых, системное введение сталкивается с проблемой избирательного воздействия: для достижения нужной концентрации в бронхах необходимо применять дозы, вызывающие побочные эффекты в других органах, поскольку сами TAS2R присутствуют не только на разных уровнях дыхательной системы, но и во многих других тканях организма человека (желудочно-кишечный тракт, сердце, эндотелий сосудов и др.) [63].

Следует отметить, клинический потенциал многих известных агонистов TAS2R ограничен токсичностью

(стрихнин, аристолохиевая кислота), полифармакологией/неспецифическими взаимодействиями (кофеин, макролиды) [36, 39]. Кроме того, ряд горьких соединений, например денатоний, оказывает неблагоприятное действие на дыхательный эпителий (митохондриальная дисфункция, индукция апоптоза *in vitro*) и обладает выраженными вкусовыми и ирритантными свойствами, что существенно ограничивает их применение в ингаляционной терапии [64]. Ингаляция горьких веществ активирует TAS2R верхних дыхательных путей, вызывая неприятный вкус, кашель, чихание и другие нежелательные реакции [65, 66]. Это может ограничить приверженность пациентов к терапии с применением TAS2R-агонистов. По мнению автора, возможные решения включают разработку селективных агонистов, активирующих преимущественно подтипы TAS2R гладкомышечных клеток, без воздействия на рецепторы ротовой полости [67], а также использование вкусовых маскирующих агентов для минимизации рефлекторных эффектов [68].

Следует учитывать, что экспрессия и функциональная активность TAS2R зависят от индивидуальных особенностей организма, а также факторов внешней среды. Ранее было показано, что у курящих лиц выявляли сниженную экспрессию некоторых TAS2R [69]. Существуют данные об изменениях экспрессии TAS2R у пациентов с БА [70]. Полученные различия в результатах исследования ограничивают внешнюю валидность доклинических данных и подчёркивают необходимость стратификации пациентов. Необходимо учитывать также опыт базисной терапии пациентов различными ингаляционными комбинациями, которые предположительно могут оказывать влияние на состояние организма [71]. Исследования, целенаправленно изучающие влияние отдельных горьких лигандов на клетки, длительно экспонированные с препаратами базисной терапии, не проводились. Перспективными остаются системные подходы в изучении экспрессии и функционального вклада каждого подтипа TAS2R при различных состояниях — в норме, БА, ХОБЛ и т. д.

Наконец, требуется подтвердить безопасность длительного применения TAS2R-агонистов. Первые эксперименты не выявили выраженных негативных эффектов при хронической стимуляции, напротив, отмечено антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки дыхательных путей [9, 10]. В то же время доказательная база опирается преимущественно на результаты, полученные *in vitro*, и миллимолярные концентрации [18]. Следовательно, хотя TAS2R остаются перспективной мишенью, необходимы строго спланированные доклинические и клинические исследования, ориентированные на селективность, безопасность и ингаляционные формы лекарственных препаратов. Остальные ограничения и риски во многом совпадают с теми, которые характерны для разработки любого нового лекарственного препарата [72].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ данных подтверждает, что TAS2R в ГМК дыхательных путей представляют собой перспективную мишень для терапии таких заболеваний, как БА и ХОБЛ. В отличие от КДБА, TAS2R-опосредованная бронходилатация реализуется через  $G_i$ -зависимые механизмы (локальный кальциевый сигнал, активация ВКСа-каналов, перестройка цитоскелета). На клеточных, тканевых и животных моделях агонисты TAS2R обеспечивают быстрое и нередко более полное расслабление предсокращённой мускулатуры и демонстрируют дополнительные эффекты (антипролиферативные, противоремоделирующие и др.). Мульти-modalность TAS2R открывает возможности для создания препаратов, одновременно купирующих бронхоспазм и влияющих на патогенетические основы БА и ХОБЛ. В то же время широкое внедрение и использование препаратов в клинической практике связано с рядом трудностей, например, с низкой аффинностью и селективностью существующих лигандов, их полифармакологией, вкусоирритантным профилем, межвидовыми различиями активации и отсутствием завершённых клинических испытаний ингаляционных форм. Таким образом, приоритетными направлениями дальнейших исследований являются разработка высокоселективных и безопасных TAS2R-агонистов и проведение контролируемых клинических исследований. При строгом выполнении этих требований к доказательности и воспроизводимости данных TAS2R-агонисты смогут занять нишу быстродействующих адьювантов и сократить потребность в КДБА, снижая риск обострений и нежелательных исходов терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад автора.** К.А.В. — определение концепции, написание черновика рукописи, проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи, работа с данными. Автор одобрил рукопись (версию для публикации), а также согласен нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантирует надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность научному руководителю, Наумову Денису Евгеньевичу, и научному консультанту, Приходько Анне Григорьевне, за рекомендации в составлении материала.

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

**Раскрытие интересов.** Автор заявляет об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При создании настоящей работы автор не использовал ранее опубликованные сведения (текст, данные).

**Доступ к данным.** Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, новые данные не собирали и не создавали.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке. В рецензировании участвовали три внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions:** K.A.V.: conceptualization, investigation, data curation, writing—original draft, writing—review & editing. The author approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Acknowledgments:** The author expresses gratitude to the academic supervisor, Denis E. Naumov, and the scientific consultant, Anna G. Prikhodko,

for their guidance in preparing the manuscript.

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

**Disclosure of interests:** The author has no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality:** No previously obtained or published material (text or data) was used in this study or article.

**Data availability statement:** The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

**Generative AI:** No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

**Provenance and peer-review:** This paper was submitted unsolicited. The peer-review process involved three external reviewers, a member of the Editorial Board, and the in-house science editor.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Choudhry S, Que LG, Yang Z, et al. GSNO reductase and beta2-adrenergic receptor gene-gene interaction: bronchodilator responsiveness to albuterol. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(6):351–358. doi: 10.1097/FPC.0b013e328337f992
- Dubin S, Patak P, Jung D. Update on Asthma Management Guidelines. *Mo Med*. 2024;121(5):364–367. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39421468>.
- Maaliki D, Jaffa AA, Nasser S, et al. Adrenoceptor desensitization: current understanding of mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2024;76(3):358–387. doi: 10.1124/pharmrev.123.000831 EDN: ZHLSOX
- Chupp G, Murphy KR, Gandhi HN, et al. Asthma control in the United States: relationships between short-acting  $\beta_2$ -agonist and systemic corticosteroid use. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;133(3):302–309. doi: 10.1016/j.anaai.2024.05.003 EDN: UYAQKS
- Bourdin A, Brusselle G, Couillard S, et al. Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(4):809–823. doi: 10.1016/j.jaip.2024.01.023 EDN: IYWCF
- Nordon C, Carstens D, Fagerås M, et al. Characteristics and Outcomes of People With COPD Who Experience Exacerbations While on Inhaled Triple Therapy: Results of the SIRIUS I Cohort Study in the US (2015–2019). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2025;20:1851–1864. doi: 10.2147/COPD.S513573 EDN: PQKRRK
- Licari A, Manti S, Mastellone F, et al. Critical reappraisal of short-acting bronchodilators for pediatric respiratory diseases. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):104. doi: 10.1186/s13052-024-01675-0 EDN: JMTFZK
- Robinet KS, Koziol-White CJ, Akoluk A, et al. Bitter taste receptor function in asthmatic and nonasthmatic human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(4):678–683. doi: 10.1165/rcmb.2013-0439RC
- Nayak AP, Shah SD, Michael JV, Deshpande DA. Bitter taste receptors for asthma therapeutics. *Front Physiol*. 2019;10:884. doi: 10.3389/fphys.2019.00884
- Sharma P, Yi R, Nayak AP, et al. Bitter taste receptor agonists mitigate features of allergic asthma in mice. *Sci Rep*. 2017;7:46166. doi: 10.1038/srep46166 EDN: NJDIWX
- Eko M, Choi JH, James A, et al. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):475–478. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.029
- Lang T, Di Pizio A, Rizzo D, et al. Activation profile of TAS2R2, the 26th human bitter taste receptor. *Mol Nutr Food Res*. 2023;67(11):e2200775. doi: 10.1002/mnfr.202200775 EDN: TZUIDL
- Rizzo D, Behrens M, Sainz E, et al. Probing the evolutionary history of human bitter taste receptor pseudogenes by restoring their function. *Mol Biol Evol*. 2017;34(7):1587–1595. doi: 10.1093/molbev/msx097 EDN: YFLLZH
- Cannariato M, Fanunza R, Zizzi EA, et al. Exploring TAS2R46 biomechanics through molecular dynamics and network analysis. *Front Mol Biosci*. 2024;11:1473675. doi: 10.3389/fmolb.2024.1473675 EDN: XIHCDF
- Rudolph E, Dychtenberg H, Pozniak A, Pundir P. Bitter taste receptors in bacterial infections and innate immunity. *Immun Inflamm Dis*. 2025;13(7):e70232. doi: 10.1002/iid3.70232 EDN: SSDHAB
- Liggett SB. Bitter taste receptors in the wrong place: novel airway smooth muscle targets for treating asthma. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2014;125:64–74; discussion 74–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4112707>
- Grassin-Delye S, Abrial C, Fayad-Kobeissi S, et al. The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi. *Respir Res*. 2013;14(1):134. doi: 10.1186/1465-9921-14-134 EDN: WBRXIM
- Deshpande DA, Wang WCH, McIlmoyle EL, et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med*. 2010;16(11):1299–1304. doi: 10.1038/nm.2237
- Kim D, An SS, Lam H, et al. Identification and characterization of novel bronchodilator agonists acting at human airway smooth muscle cell TAS2R5. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;3(6):1069–1075. doi: 10.1021/acscptsci.0c00127 EDN: MTXVDO
- Kim D, Woo JA, Geffken E, et al. Coupling of airway smooth muscle bitter taste receptors to intracellular signaling and relaxation is via Gai1,2,3. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;56(6):762–771. doi: 10.1165/rcmb.2016-0373OC
- Tizzano M, Cristofolletti M, Sbarbati A, Finger TE. Expression of taste receptors in solitary chemosensory cells of rodent airways. *BMC Pulm Med*. 2011;11(1):3. doi: 10.1186/1471-2466-11-3 EDN: UIDRZD
- Zhang CH, Lifshitz LM, Uy KF, et al. The cellular and molecular basis of bitter tastant-induced bronchodilation. *PLoS Biol*. 2013;11(3):e1001501. doi: 10.1371/journal.pbio.1001501
- An SS, Wang WCH, Koziol-White CJ, et al. TAS2R activation promotes airway smooth muscle relaxation despite  $\beta(2)$ -adrenergic receptor tachyphylaxis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303(4):L304–L311. doi: 10.1152/ajplung.00126.2012
- Pulkkinen V, Manson ML, Saffholm J, et al. The bitter taste receptor (TAS2R) agonists denatonium and chloroquine display distinct patterns of relaxation of the guinea pig trachea. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303(11):L956–L966. doi: 10.1152/ajplung.00205.2012
- Camoretti-Mercado B, Pauer SH, Yong HM, et al. Pleiotropic effects of bitter taste receptors on  $[Ca^{2+}]_i$  mobilization, hyperpolarization, and relaxation of human airway smooth muscle cells. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131582. doi: 10.1371/journal.pone.0131582
- Morice AH, Bennett RT, Chaudhry MA, et al. Effect of bitter tastants on human bronchi. *Nat Med*. 2011;17(7):775. doi: 10.1038/nm0711-775
- Woo JAA, Castaño M, Kee TR, et al. A Par3/LIM kinase/cofilin pathway mediates human airway smooth muscle relaxation by TAS2R14. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2023;68(4):417–429. doi: 10.1165/rcmb.2022-0303OC EDN: APZRIF
- Tan X, Sanderson MJ. Bitter tasting compounds dilate airways by inhibiting airway smooth muscle calcium oscillations and calcium sensitivity. *Br J Pharmacol*. 2014;171(3):646–662. doi: 10.1111/bph.12460

29. Workman AD, Maina IW, Brooks SG, et al. The role of quinine-responsive taste receptor family 2 in airway immune defense and chronic rhinosinusitis. *Front Immunol.* 2018;9:624. doi: 10.3389/fimmu.2018.00624
30. Hariri BM, McMahon DB, Chen B, et al. Flavones modulate respiratory epithelial innate immunity: Anti-inflammatory effects and activation of the T2R14 receptor. *J Biol Chem.* 2017;292(20):8484–8497. doi: 10.1074/jbc.M116.771949
31. Niethammer AG, Zheng Z, Timmer A, Lee TL. First-in-human evaluation of oral denatonium acetate (ARD-101), a potential bitter taste receptor agonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 trial in healthy adults. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022;11(8):997–1006. doi: 10.1002/cpdd.1100 EDN: LPAWUM
32. Kim D, Cho S, Castaño MA, et al. Biased TAS2R bronchodilators inhibit airway smooth muscle growth by downregulating phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019;60(5):532–540. doi: 10.1165/rcmb.2018-01890C EDN: RSJEPE
33. Sharma P, McAlinden KD, Ghavami S, Deshpande DA. Chloroquine: autophagy inhibitor, antimalarial, bitter taste receptor agonist in fight against COVID-19, a reality check? *Eur J Pharmacol.* 2021;897:173928. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173928 EDN: GBOXBO
34. Xu W, Wu L, Liu S, et al. Structural basis for strychnine activation of human bitter taste receptor TAS2R46. *Science.* 2022;377(6612):1298–1304. doi: 10.1126/science.abo1633 EDN: UOXWSF
35. Lang R, Lang T, Dunkel A, et al. Overlapping activation pattern of bitter taste receptors affect sensory adaptation and food perception. *Front Nutr.* 2022;9:1082698. doi: 10.3389/fnut.2022.1082698 EDN: IXELDT
36. Tazzeo T, Bates G, Roman HN, et al. Caffeine relaxes smooth muscle through actin depolymerization. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;303(4):L334–L342. doi: 10.1152/ajplung.00103.2012
37. Wang Y, Wang A, Zhang M, et al. Artesunate attenuates airway resistance in vivo and relaxes airway smooth muscle cells in vitro via bitter taste receptor-dependent calcium signalling. *Exp Physiol.* 2019;104(2):231–243. doi: 10.1113/EP086824
38. Ni K, Che B, Gu R, et al. BitterDB database analysis plus cell stiffness screening identify flufenamic acid as the most potent TAS2R14-based relaxant of airway smooth muscle cells for therapeutic bronchodilation. *Theranostics.* 2024;14(4):1744–1763. doi: 10.7150/thno.92492 EDN: HSIWIF
39. Cai Y, Lei Y, Chen J, et al. Erythromycin relaxes BALB/c mouse airway smooth muscle. *Life Sci.* 2019;221:135–142. doi: 10.1016/j.lfs.2019.02.009
40. Jeruzal-Świątecka J, Fendler W, Pietruszewska W. Clinical role of extraoral bitter taste receptors. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5156. doi: 10.3390/ijms21145156 EDN: DEGBZX
41. Meyerhof W, Batram C, Kuhn C, et al. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem Senses.* 2010;35(2):157–170. doi: 10.1093/chemse/bjp092
42. Conaway S Jr, Huang W, Hernandez-Lara MA, et al. Molecular mechanism of bitter taste receptor agonist-mediated relaxation of airway smooth muscle. *FASEB J.* 2024;38(14):e23842. doi: 10.1096/fj.202400452R EDN: RTBVRI
43. Devillier P, Naline E, Grassin-Delye S. The pharmacology of bitter taste receptors and their role in human airways. *Pharmacol Ther.* 2015;155:11–21. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.08.001
44. Chen X, Macara IG. Par-3 mediates the inhibition of LIM kinase 2 to regulate cofilin phosphorylation and tight junction assembly. *J Cell Biol.* 2006;172(5):671–678. doi: 10.1083/jcb.200510061
45. De Pascali F, Ippolito M, Wolfe E, et al.  $\beta$ 2-adrenoceptor agonist profiling reveals biased signalling phenotypes for the  $\beta$ 2-adrenoceptor with possible implications for the treatment of asthma. *Br J Pharmacol.* 2022;179(19):4692–4708. doi: 10.1111/bph.15900 EDN: OZROPO
46. Azevedo Voltarelli V, Coronado M, Gonçalves Fernandes L, et al.  $\beta$ 2-adrenergic signaling modulates mitochondrial function and morphology in skeletal muscle in response to aerobic exercise. *Cells.* 2021;10(1):146. doi: 10.3390/cells10010146 EDN: OCTCNQ
47. Woo JA, Castaño M, Goss A, et al. Differential long-term regulation of TAS2R14 by structurally distinct agonists. *FASEB J.* 2019;33(11):12213–12225. doi: 10.1096/fj.201802627RR
48. Xiong D, Martin JG, Lauzon AM. Airway smooth muscle function in asthma. *Front Physiol.* 2022;13:993406. doi: 10.3389/fphys.2022.993406 EDN: DEOUOD
49. Tsao CL, Chan SY, Lee MH, et al. Adverse outcomes associated with short-acting beta-agonist overuse in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2025;80(6):1629–1646. doi: 10.1111/all.16538 EDN: HGT-KNW
50. Ahn S, Maarsingh H, Walker JKL, et al. Allosteric modulator potentiates  $\beta$ 2AR agonist-promoted bronchoprotection in asthma models. *J Clin Invest.* 2023;133(18):e167337. doi: 10.1172/JCI167337 EDN: HWHDTM
51. Knox-Brown B, Algharbi F, Mulhern O, et al. Bronchodilator responsiveness and future chronic airflow obstruction: a multinational longitudinal study. *EClinicalMedicine.* 2025;81:103123. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103123 EDN: RVLBWY
52. Sharma P, Panebra A, Pera T, et al. Antimitogenic effect of bitter taste receptor agonists on airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016;310(4):L365–L376. doi: 10.1152/ajplung.00373.2015
53. Tong A, Yang H, Yu X, et al. Mechanisms and novel therapeutic roles of bitter taste receptors in diseases. *Theranostics.* 2025;15(9):3961–3978. doi: 10.7150/thno.107406 EDN: SFRPPH
54. Camoretti-Mercado B, Lockey RF. Bitter taste receptors in the treatment of asthma: opportunities and challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):776–779. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.036 EDN: KPIRHQ
55. Muchão F, Souza A, Souza J, et al. Association between beta 2 adrenergic receptor variants and response to treatment in children and adolescents with moderate to severe acute asthma. *Clin Pharmacol Biopharm.* 2022;11:100044. doi: 10.1016/j.cpb.2022.100044 EDN: PDIUPS
56. Sordillo J, McGeachie M, Lutz S, et al. Longitudinal analysis of bronchodilator response in asthmatics and effect modification of age related trends by genotype. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(2):158–164. doi: 10.1002/ppul.24219 EDN: QZBDKH
57. Freund JR, Mansfield CJ, Doghramji LJ, et al. Activation of airway epithelial bitter taste receptors by *Pseudomonas aeruginosa* quinolones modulates calcium, cyclic-AMP, and nitric oxide signaling. *J Biol Chem.* 2018;293(25):9824–9840. doi: 10.1074/jbc.RA117.001005
58. Zhang Y, Wang X, Li X, et al. Identification of a specific agonist of human TAS2R14 from *Radix Bupleuri* through virtual screening, functional evaluation and binding studies. *Sci Rep.* 2017;7:12174. doi: 10.1038/s41598-017-11720-0 EDN: ZASQFC
59. Levit A, Nowak S, Peters M, et al. The bitter pill: clinical drugs that activate the human bitter taste receptor TAS2R14. *FASEB J.* 2014;28(3):1181–1197. doi: 10.1096/fj.13-242594
60. Tuzim K, Korolczuk A. Correction to: An update on extra-oral bitter taste receptors. *J Transl Med.* 2021;19(1):478. doi: 10.1186/s12967-021-03137-1 EDN: LGVJAI
61. Robinett KS, Deshpande DA, Malone MM, Liggett SB. Agonist-promoted homologous desensitization of human airway smooth muscle bitter taste receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45(5):1069–1074. doi: 10.1165/rcmb.2011-00610C
62. Kim D, Castaño M, Lujan LK, et al. The short third intracellular loop and cytoplasmic tail of bitter taste receptors provide functionally relevant GRK phosphorylation sites in TAS2R14. *J Biol Chem.* 2021;296:100216. doi: 10.1074/jbc.RA120.016056 EDN: HEPNYI
63. Behrens M. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CXVII: taste 2 receptors—structures, functions, activators, and blockers. *Pharmacol Rev.* 2025;77(1):100001. doi: 10.1124/pharmrev.123.001140
64. Wen X, Zhou J, Zhang D, et al. Denatonium inhibits growth and induces apoptosis of airway epithelial cells through mitochondrial signalling pathways. *Respir Res.* 2015;16:13. doi: 10.1186/s12931-015-0183-9 EDN: HHAAMN
65. Krasteva G, Canning BJ, Hartmann P, et al. Cholinergic chemosensory cells in the trachea regulate breathing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(23):9478–9483. doi: 10.1073/pnas.1019418108 EDN: OMYEQJ
66. Hollenhorst MI, Jurastow I, Nandigama R, et al. Tracheal brush cells release acetylcholine in response to bitter tastants for paracrine and autocrine signaling. *FASEB J.* 2020;34(1):316–332. doi: 10.1096/fj.201901314RR

- 67.** Harris JC, Lee RJ, Carey RM. Extragustatory bitter taste receptors in head and neck health and disease. *J Mol Med.* 2024;102(12):1413–1424. doi: 10.1007/s00109-024-02490-0 EDN: IBWHJK
- 68.** Andrews D, Salunke S, Cram A, et al. Bitter-blockers as a taste masking strategy: A systematic review towards their utility in pharmaceuticals. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;158:35–51. doi: 10.1016/j.ejpb.2020.10.017 EDN: ILDUMS
- 69.** 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
- 70.** Naumov DE, Gassan DA, Kotova OO, et al. Analysis of TAS2R bitter taste receptors expression in the nasal epithelium of asthma patients by next-generation sequencing. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2025;95:8–17. doi: 10.36604/1998-5029-2025-95-8-17 EDN: WMPNTJ
- 71.** Lee SY, Kim JS, Lee JM, et al. Inhaled corticosteroid prevents the thickening of airway smooth muscle in murine model of chronic asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(1):14–19. doi: 10.1016/j.pupt.2006.10.009
- 72.** Singh N, Vayer P, Tanwar S, et al. Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups. *Front Drug Discov.* 2023; 3:1201419. doi: 10.3389/fddsv.2023.1201419 EDN: NAZULH

## ОБ АВТОРЕ

**Конеv Андрей Викторович**, аспирант, младший научный сотрудник, лаб. механизмов вирус-ассоциированных патологий развития;  
адрес: Россия, 675000, Благовещенск, ул. Калинина, д. 22;  
ORCID: 0009-0006-4615-1455;  
eLibrary SPIN: 6301-4593;  
e-mail: andrkonev@vk.com

## AUTHOR INFO

**Andrey V. Konev**, Postgraduate student, junior research associate, Lab. of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies;  
address: 22 Kalinina st, Blagoveshchensk, Russia, 675000;  
ORCID: 0009-0006-4615-1455;  
eLibrary SPIN: 6301-4593;  
e-mail: andrkonev@vk.com