

УДК 616.248-08+612.87+616.24-008.811.6-092
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.32.19.009>

АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА TAS2R1 И ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

© Михаил Александрович Нёма, Рахиль Геннадьевна Муркина,
Лада Николаевна Сорокина, Валерий Николаевич Минеев

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022,
г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

Контактная информация: Валерий Николаевич Минеев — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого. E-mail: vnmineev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>; SPIN: 2795-3692

Для цитирования: Нёма М.А., Муркина Р.Г., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н. Анализ механизмов взаимодействия растворимого рецептора Tas2R1 и транскрипционных факторов лимфоцитов при различных вариантах бронхиальной астмы. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):130–137. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.32.19.009>.

Поступила: 30.06.2025

Одобрена: 26.07.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Нами продолжают исследования роли эктопических вкусовых рецепторов в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Ранее был проведен анализ ассоциации плазменных уровней одного из 25 известных субтипов этих рецепторов Tas2R1 с клинико-функциональными характеристиками различных вариантов БА. **Целью** данной статьи является дополнительный анализ возможных механизмов взаимодействия при БА транскрипционных факторов и негативных регуляторов транскрипции генов: STAT6, STAT4, T-bet, SOCS1, SOCS3. **Материалы и методы.** Обследовано 10 практически здоровых лиц, 36 больных аллергической бронхиальной астмой (АБА) и 20 — неаллергической бронхиальной астмой (НАБА). Содержание Tas2R1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Для исследования использовали лимфоциты из периферической крови здоровых лиц и больных БА, выделенные на градиенте плотности. Методики определения транскрипционных факторов включали иммуноблоттинг, полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (RT-PCR). **Результаты.** Выявлена прямая связь между экспрессией сывороточного Tas2R1 и нарастанием экспрессии транскрипционного фактора STAT6, а также его активной формой pSTAT6 в условиях действия интерлейкина-4. Кроме этого, выявлена прямая связь сывороточного Tas2R1 с факторами STAT4 и T-bet. Положительная связь определяемого в сыворотке рецептора Tas2R1 с экспрессией молекул SOCS1 и SOCS3 может быть обусловлена влиянием как STAT6, так и STAT4. Отрицательная связь выявлена между экспрессией сывороточного Tas2R1 и экспрессией мРНК транскрипционного фактора PAX-5 при АБА. Обсуждается роль единственного специфического транскрипционного фактора для рецепторов Tas2R — SREBP-2, обнаруженного в энтероэндокринных клетках линии STC-1 желудочно-кишечного тракта мышей. **Заключение.** Дальнейшее изучение предполагаемых взаимодействий рецептора Tas2R1 и транскрипционных факторов лимфоцитов позволят детальнее определить вклад эктопических рецепторов к горькому вкусу в патогенез БА на уровне микросети транскрипционных факторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма, рецептор Tas2R1, транскрипционные факторы, STAT6, STAT4, T-bet, SOCS1, SOCS3

ANALYSIS OF THE MECHANISMS OF INTERACTION BETWEEN THE SOLUBLE RECEPTOR TAS2R1 AND LYMPHOCYTE TRANSCRIPTION FACTORS IN VARIOUS TYPES OF BRONCHIAL ASTHMA

© Mikhail A. Nyoma, Rakhil G. Murkina, Lada N. Sorokina, Valery N. Mineev

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Contact information: Valery N. Mineev — Doctor of Medical Sciences, Department of Hospital Therapy named after academician M.V. Chernorutsky. E-mail: vnmineev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>; SPIN: 2795-3692

For citation: Nyoma MA, Murkina RG, Sorokina LN, Mineev VN. Analysis of the mechanisms of interaction between the soluble receptor Tas2r1 and lymphocyte transcription factors in various types of bronchial asthma. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):130–137. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.32.19.009>.

Received: 30.06.2025

Revised: 26.07.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. Introduction. We continue to study the role of ectopic taste receptors in the pathogenesis of bronchial asthma (BA). Previously, an analysis of the association of plasma levels of one of the 25 known subtypes of these receptors Tas2R1 with clinical and functional characteristics of different variants of BA was conducted. The **purpose** of this article is an additional analysis of possible mechanisms of interaction in BA transcription factors and negative regulators of gene transcription: STAT6, STAT4, T-bet, SOCS1, SOCS3. **Materials and methods.** The study included 10 practically healthy individuals, 36 patients with allergic bronchial asthma (ABA) and 20 with non-allergic bronchial asthma (NABA). The level of Tas2R1 in the blood serum was determined by the enzyme immunoassay. For the study, lymphocytes from the peripheral blood of healthy individuals and patients with BA, isolated on a density gradient, were used. The methods for determining transcription factors included immunoblotting and RT-PCR. **Results.** A direct relationship was found between the expression of serum Tas2R1 and an increase in the expression of the transcription factor STAT6, as well as its active form pSTAT6 under the action of interleukin 4. In addition, a direct relationship was found between serum Tas2R1 and the factors STAT4 and T-bet. A positive relationship between the Tas2R1 receptor determined in serum and the expression of SOCS1 and SOCS3 molecules can be due to the influence of both STAT6 and STAT4. A negative relationship was found between the expression of serum Tas2R1 and the expression of mRNA of the transcription factor PAX-5 in ABA. The role of the only specific transcription factor for Tas2R receptors — SREBP-2, found in enteroendocrine cells of the STC-1 line of the gastrointestinal tract of mice is discussed. **Conclusion.** Further study of the putative interactions of the Tas2R1 receptor and lymphocyte transcription factors will allow us to determine in more detail the contribution of ectopic bitter taste receptors to the pathogenesis of BA at the level of the micronetwork of transcription factors.

KEYWORDS: bronchial asthma, Tas2R1 receptor, transcription factors, STAT6, STAT4, T-bet, SOCS1, SOCS3

ВВЕДЕНИЕ

Нами продолжают исследования роли эктопических вкусовых рецепторов в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Интерес к эктопическим вкусовым рецепторам к горькому вкусу (Tas2R) связан прежде всего с тем, что эти рецепторы экспрессированы в респираторной системе (в частности, на гладкомышечных клетках бронхов человека, клетках воспаления), сопряжены с G-белками и опосредуют бронходилатацию.

Тем не менее во многом функция рецепторов Tas2R пока остается неясной.

Ранее нами проведен анализ ассоциации плазменных уровней одного из 25 известных субтипов этих рецепторов Tas2R1 с клинико-функциональными характеристиками различных вариантов БА.

Было выявлено, что экспрессия рецепторов Tas2R1 в плазме крови при различных вари-

антах БА существенно различается. Так, при неаллергической бронхиальной астме (НАБА) экспрессия Tas2R1 достоверно выше, чем при аллергической бронхиальной астме (АБА).

Кроме этого, при корреляционном анализе при АБА была обнаружена прямая связь Tas2R1 с содержанием нейтрофилов и обратная при НАБА — с количеством моноцитов в периферической крови.

При анализе корреляционных связей отмечена связь рецептора Tas2R1 с целым рядом транскрипционных факторов и негативных регуляторов транскрипции генов, регулирующих аллергическое воспаление: STAT6, STAT4, SOCS1, SOCS3.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной статьи является дополнительный анализ возможных механизмов взаимодействия при БА транскрипционных

факторов и негативных регуляторов транскрипции генов: STAT6, STAT4, T-bet, SOCS1, SOCS3.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 10 практически здоровых лиц, 36 больных АБА и 20 — НАБА. Все обследованные больные БА находились в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Диагноз устанавливали в соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (Global Initiative for Asthma, GINA, 2024).

Для исследования использовали лимфоциты из периферической крови здоровых лиц и больных БА, выделенные на градиенте плотности Lymphoseparation Medium (ICN) с использованием стандартной методики выделения мононуклеаров с последующим удалением моноцитов с осаждением на пластике в условиях инкубации в среде IMDM (Iscove's Modified Dulbecco's Medium) при 37 °C в течение 40 мин, 24-часовую инкубацию лимфоцитов проводили при 37 °C также в среде IMDM в присутствии интерлейкинов-4 (IL-4) в концентрации 10 нг/мл; в пробы, инкубированные без IL-4, добавляли IMDM.

Содержание Tas2R1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом согласно инструкции к тест-системе фирмы Cloud-Clone Corp. (США) в парных образцах при спектрофотометрии на инфракрасном анализаторе StatFax 303+ (Awareness Technology Inc., США) с длиной волны 450 нм путем построения калибровочной кривой «от точки к точке».

Методики определения транскрипционных факторов (иммуноблоттинг, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, RT-PCR) подробно приведены в работах В.Н. Минеева, Л.Н. Сорокиной, М.А. Нёмы, А.В. Еремеевой, В.В. Лим, В.И. Трофимова [1, 2].

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программы SPSS 13.0 с использованием коэффициентов корреляции Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения возможного взаимодействия и его характера транскрипционных факторов STAT6 и рецептора Tas2R1 при обоих вариантах заболевания представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что связь между экспрессией сывороточного Tas2R1 и нарастанием экспрессии транскрипционного фактора STAT6 (а также его активной формой pSTAT6) в условиях действия IL-4 носит прямой характер. Как это согласуется с предполагаемой ролью Tas2R1-рецепторов при БА?

Известно, что транскрипционный фактор STAT6 обеспечивает дифференцировку Т-лимфоцитов в Т-хелперы 2-го типа, способствуя развитию БА через последующие продукцию IL-5, активирующего эозинофилы, и стимуляцию В-лимфоцитов, переключающихся на синтез иммуноглобулина Е.

По нашему предположению, увеличение сывороточной концентрации Tas2R1 ведет к связыванию лигандов в кровотоке, что в итоге уменьшает количество агонистов, способных связаться с мембранной формой рецептора и реализовать их эффект.

Вместе с тем в гене *Tas2R1* есть несколько канонических участков связывания STAT6 5'-TTC(N)₃₋₄GAA-3', где (N)₃₋₄ — это 3 или 4 любых нуклеотида. Эти участки находятся в том числе в транслируемой области, так что предполагаемое связывание с ними активных форм STAT6, вероятно, может препятствовать синтезу матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) Tas2R1 и соответствующему снижению продукции самого рецепторного белка в ходе трансляции.

Таким образом, вероятно, существует механизм, при котором уменьшение синтеза Tas2R1 ведет к повышенному его шеддингу с мембраны, в результате этого часть агонистов связывается в кровотоке и не оказывает избыточного действия на мембранные рецепторы.

Возможно, растворимые рецепторы Tas2R1 могут связать больше лиганда, чем мембранные формы, и тогда STAT6, таким образом, подавляет сигнализацию через Tas2R1.

Обращает на себя внимание также и положительная связь сывороточного Tas2R1 с факторами STAT4 и T-bet, которые обеспечивают дифференцировку Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1-го типа и продукцию интерферона гамма (IFN- γ), опосредуя клеточный иммунный ответ (табл. 2).

Отметим, что корреляция уровней экспрессии сывороточного Tas2R1 и транскрипционных факторов STAT4, T-bet наблюдалась только при АБА, в отличие от ситуации со STAT6. Сайты связывания для STAT4 и T-bet в известной последовательности гена *Tas2R1* не обнаружены.

Таблица 1

Корреляционные связи уровней экспрессии сывороточного Tas2R1 и транскрипционного фактора STAT6 при аллергической и неаллергической бронхиальной астме (коэффициент корреляции Пирсона r)

Table 1

Correlations between serum Tas2R1 expression and STAT6 transcription factor in allergic and non-allergic bronchial asthma (Pearson correlation coefficient r)

Показатель / Indication	Аллергическая бронхиальная астма / Allergic bronchial asthma	Неаллергическая бронхиальная астма / Non-allergic bronchial asthma
Уровень STAT6 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / STAT6 level (Western blot, integrated density relative to β-actin under the action of IL-4 (10 ng/ml)	—	r=0,517* p=0,033 n=17
Динамика уровня STAT6 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / Dynamics of the STAT6 level (Western blot, integrated density relative to β-actin under the action of IL-4 (10 ng/ml)	r=0,726* p=0,027 n=9	—
Динамика уровня pSTAT6 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / Dynamics of the pSTAT6 level (Western blot, integrated density relative to β-actin) under the action of IL-4 (10 ng/ml)	r=0,712* p=0,032 n=9	—
Исходная экспрессия мРНК STAT6 по отношению к мРНК актина / Baseline STAT6 mRNA expression relative to actin mRNA	—	r=0,574* p=0,010 n=19
Экспрессия мРНК STAT6 по отношению к мРНК актина после инкубации с IL-4 / Expression of STAT6 mRNA relative to actin mRNA after incubation with IL-4	—	r=0,939** p=0,002 n=7

Примечание: приведены только показатели, имеющие значимые значения коэффициента корреляции: *— p <0,05, ** — p <0,01 (здесь и в табл. 2, 3).

Note: shows only indicators with significant values of the correlation coefficient: *— p <0,05, ** — p<0,01 (here and in tables 2, 3).

Возможно, подобная ассоциация отражает формирование компенсаторного механизма: сдвиг равновесия в сторону Т-хелперов 1-го типа, опосредуемый STAT4 и T-bet, ведет к уменьшению предполагаемого ингибирующего влияния STAT6 на продукцию мРНК Tas2R1, а рост ее синтеза увеличивает экспрессию и мембранной, и растворимой форм, так как при увеличении количества мембранной формы, видимо, нарастает и шеддинг рецепторов в кровотоке.

Перейдем теперь к рассмотрению системы супрессоров цитокиновой сигнализации — SOCS1 и SOCS3 (табл. 3).

Считается, что SOCS1 может ингибировать сигнализацию IL-4 при активации пути IFN-γ, что препятствует активности таких альтернативно функционирующих цитокиновых систем, как IFN-γ и IL-4.

Ключевые для БА цитокины IL-4 и IL-13, индуцируя экспрессию белка STAT6, приводят к активации SOCS1 и SOCS3, вызывая угнетение сигнального пути IFN-γ.

При этом SOCS3 может являться основным регулятором нескольких цитокинов, в частности IL-6 и IL-10. Этот регулятор транскрипции SOCS3 в основном представлен в лимфоцитах Th2 и ингибирует дифференциацию клеток Th1.

Положительная связь определяемого в сыворотке рецептора Tas2R1 с экспрессией молекул SOCS1 и SOCS3 может быть обусловлена влиянием как STAT6, так и STAT4, активация которых в соответствии с принципом отрицательной обратной связи ведет к росту продукции этих супрессоров цитокиновой сигнализации.

Интерес представляет также отрицательная связь экспрессии сывороточного Tas2R1 с экспрессией мРНК транскрипционного фактора PAX-5 при АБА (r=−0,946, p=0,015, n=5).

Транскрипционный фактор PAX-5 удерживает В-лимфоциты от дифференцировки в плазматические клетки и препятствует их апоптозу.

Таблица 2

Корреляционные связи уровней экспрессии сывороточного Tas2R1 и транскрипционных факторов STAT4, T-bet при аллергической бронхиальной астме (коэффициент корреляции Пирсона r)

Table 2

Показатель / Indication	Аллергическая бронхиальная астма / Allergic bronchial asthma
Исходный уровень STAT4 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) / Baseline STAT4 level (Western blot, integrated density relative to β-actin)	τ=0,312* p=0,037 n=23
Динамика уровня STAT4 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / Dynamics of the STAT4 level (Western blot, integrated density relative to β-actin under the action of IL-4 (10 ng/ml)	r=0,737* p=0,023 n=9
Уровень T-bet (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / T-bet level (Western blot, integrated density relative to β-actin under the action of IL-4 (10 ng/ml)	ρ=0,487** p=0,009 n=28

Таблица 3

Корреляционные связи уровней экспрессии сывороточного Tas2R1 и супрессоров цитокиновой сигнализации SOCS1, SOCS3 при аллергической бронхиальной астме (коэффициент корреляции Пирсона r)

Table 3

Correlations between serum Tas2R1 expression and suppressors of cytokine signaling SOCS1, SOCS3 in allergic bronchial asthma (Pearson correlation coefficient r)

Показатель / Indication	Аллергическая бронхиальная астма / Allergic bronchial asthma
Исходный уровень SOCS1 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) / Baseline STAT4 level (Western blot, integrated density relative to β-actin)	r=0,790* p=0,011 n=9
Динамика уровня SOCS1 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / Dynamics of the SOCS1 level (Western blot, integrated density relative to β-actin) under the action of IL-4 (10 ng/ml)	r=0,808** p=0,008 n=9
Исходный уровень SOCS3 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) / Baseline SOCS3 level (Western blot, integrated density relative to β-actin)	r=0,754* p=0,019 n=9
Динамика уровня SOCS3 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / Dynamics of the SOCS3 level (Western blot, integrated density relative to β-actin) under the action of IL-4 (10 ng/ml)	r=0,864** p=0,003 n=9

Ранее нами исследована экспрессия PAX-5 при БА и его взаимодействие с факторами NF-κB и STAT6 в патогенезе этого заболевания. Было сделано предположение, что STAT6 опосредованно угнетает синтез PAX-5 [3].
С одной стороны, транскрипционный фактор NF-κB (nuclear factor kappa-light-chainenhancer of activated B cells, ядерный фактор «каппа-би»), связываясь непосредственно со STAT6, усиливает его родство к ДНК [4], с другой — пред-

полагается, что STAT6 может перекрывать сайты связывания NF-κB с ДНК и таким образом подавлять активность многих NF-κB-зависимых генов [5], в том числе ингибировать экспрессию субъединиц самого транскрипционного фактора NF-κB [6].
Поскольку в гене *Tas2R1* нет известных последовательностей для связывания PAX-5, можно предположить, что отрицательная корреляция обусловлена угнетающим влиянием STAT6 на PAX-5.

Исследования ксантогумола — известного агониста Tas2R1-рецепторов, содержащегося в хмеле, показали в ряде работ его противоопухолевую активность, опосредованную в том числе ингибированием транскрипционного фактора NF-κB [7, 8].

По-видимому, ключевую роль в этом случае играет мембранная форма рецептора Tas2R1, исследование экспрессии которой могло бы дать больше информации для понимания как роли этой молекулы, так и взаимодействий Tas2R1 и транскрипционных факторов.

Учитывая корреляционную связь рецептора Tas2R1 и транскрипционных факторов, участвующих в регуляции аллергического воспаления, и, отвечая на вопрос, имеется ли какая-либо функциональная связь этих белков при БА, можно предположить, что, возможно, есть общие сигнальные пути, ведущие к одинаковому регуляторному ответу.

Так, в частности, известно, что существует связь в сигнальных путях, опосредующих влияние через G-белок. Было показано, что STAT6 взаимодействует с транскрипционным фактором CREB-связывающим белком (cyclic AMP response element binding protein), который у человека задействован в сигнальных путях G-белков. Как известно, вкусовые рецепторы к горькому Tas2R сопряжены с G-белком (гаструцином) [9]. Таким образом, G-белок может быть связующим звеном между STAT6 и Tas2R.

Вполне можно допустить, что существуют механизмы cross-talk (перекрестного взаимодействия) между сигнальными путями рецепторов Tas2R и транскрипционных факторов [10], что, в свою очередь, может обеспечить тонкую настройку этих сигнальных путей, связанных с G-белком [11].

Следует отметить, что к настоящему времени известен пока единственный специфичный транскрипционный фактор для рецепторов Tas2R — SREBP-2 (sterol regulatory element-binding protein 2), обнаруженный в энтероэндокринных клетках линии STC-1 (secretin tumor cell 1) желудочно-кишечного тракта мышей [12].

При этом предполагается существование генного кластера для рецепторов Tas2R и их пока не идентифицированных транскрипционных факторов в различных тканях, в том числе в кардиальной [13].

Транскрипционный фактор SREBP-2 обнаружен также в макрофагах [14], эндотелиальных клетках [15], гладкой мускулатуре бронхов [16].

Некоторые возможные аспекты участия рецепторов Tas2R и транскрипционного фак-

тора SREBP-2 в патогенезе респираторных заболеваний были обсуждены нами в одной из предыдущих работ [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе была сделана попытка анализа возможного взаимодействия рецептора Tas2R1 и транскрипционных факторов, регулирующих аллергическое воспаление.

Дальнейшее изучение и проверка этих предполагаемых взаимодействий позволят детальнее определить вклад эктопических рецепторов к горькому вкусу в патогенез БА на уровне микросети транскрипционных факторов. Анализ этого вклада поможет лучше понять роль Tas2R-рецепторов во внутриклеточной сигнализации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А. Влияние IL-4 на активность транскрипционного фактора STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой. Медицинская иммунология. 2009;11(2-3):177–184. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-2-3-177-184>.

2. Еремеева А.В., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Лим В.В., Нёма М.А., Трофимов В.И. Экспрессия фактора транскрипции FoxP3 при бронхиальной астме. Медицинская иммунология. 2016;18(4):373–378. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-4-373-378>.
3. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Еремеева А.В. Взаимодействие транскрипционных факторов PAX-5 и STAT6 в патогенезе аллергической бронхиальной астмы. Медицинская иммунология. 2014;16(1):35–42. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-1-35-42>.
4. Shen C.H., Stavnezer J. Interaction of STAT6 and NF-kappaB: direct association and synergistic activation of interleukin-4-induced transcription. *Mol Cell Biol.* 1998;18:3395–3404. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.6.3395>.
5. Wei S., Wang M.W., Teitelbaum S.L., Ross F.P. Interleukin-4 reversibly inhibits osteoclastogenesis via inhibition of NF-kappa B and mitogen-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem.* 2002;277(8):6622–6630. <https://doi.org/10.1074/jbc.M104957200>.
6. Abu-Amer Y. IL-4 abrogates osteoclastogenesis through STAT6-dependent inhibition of NF-kappaB. *Clin. Invest.* 2001;107(11):1375–1385. <https://doi.org/10.1172/JCI10530>.
7. Wei S., Sun T., Du J., Zhang B., Xiang D., Li W. Xanthohumol, a prenylated flavonoid from Hops, exerts anticancer effects against gastric cancer in vitro. *Oncol Rep.* 2018;40(6):3213–3222. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6723>.
8. Kunnimalaiyaan S., Trevino J., Tsai S., Gamblin T.C., Kunnimalaiyaan M. Xanthohumol-Mediated Suppression of Notch1 Signaling Is Associated with Antitumor Activity in Human Pancreatic Cancer Cells. *Mol. Cancer Ther.* 2015;14(6):1395–1403. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0915>.
9. Ahmad R., Dalziel J.E. G Protein-Coupled Receptors in Taste Physiology and Pharmacology. *Front Pharmacol.* 2020;11:587664. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.587664>.
10. Werry T.D., Wilkinson G.F., Willars G.B. Mechanisms of cross-talk between G-protein-coupled receptors resulting in enhanced release of intracellular Ca²⁺. *Biochem J.* 2003;374(Pt 2):281–296. <https://doi.org/10.1042/BJ20030312>.
11. Selbie L.A., Hill S.J. G protein-coupled-receptor cross-talk: the fine-tuning of multiple receptor-signaling pathways. *Trends Pharmacol Sci.* 1998;19(3):87–93. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(97\)01166-8](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(97)01166-8).
12. Jeon T.I., Zhu B., Larson J.L., Osborne T.F. SREBP-2 regulates gut peptide secretion through intestinal bitter taste receptor signaling in mice. *J Clin Invest.* 2008;118(11):3693–3700. <https://doi.org/10.1172/JCI36461>.
13. Foster S.R., Porrello E.R., Stefani M., Smith N.J., Molenaar P., dos Remedios C.G., Thomas W.G., Ramalison M. Cardiac gene expression data and in silico analysis provide novel insights into human and mouse taste receptor gene regulation. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2015;388(10):1009–1027. <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1118-1>.
14. Castoreno A.B., Wang Y., Stockinger W., Jarzylo L.A., Du H., Pagnon J.C., Shieh E.C., Nohturfft A. Transcriptional regulation of phagocytosis-induced membrane biogenesis by sterol regulatory element binding proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(37):13129–13134. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506716102>.
15. Fowler J.W.M., Boutagy N.E., Zhang R., Horikami D., Whalen M.B., Romanoski C.E., Sessa W.C. SREBP2 regulates the endothelial response to cytokines via direct transcriptional activation of KLF6. *J Lipid Res.* 2023;64(8):100411. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100411>.
16. Wang Y., Yang H., Su X., Cao A., Chen F., Chen P., Yan F., Hu H. SREBP2 promotes the viability, proliferation, and migration and inhibits apoptosis in TGF-β1-induced airway smooth muscle cells by regulating TLR2/NF-κB/NFATc1/ABCA1 regulatory network. *Bioengineered.* 2022;13(2):3137–3147. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2026550>.
17. Нёма М.А., Муркина Р.Г., Садовая В.В., Минеев В.Н. Роль рецепторов Tas2R и транскрипционного фактора SREBP-2 в патогенезе респираторных заболеваний. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2024;103(4):26–30. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-4-26-30>.

REFERENCES

1. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A. Effects of IL-4 upon the activity of STAT6 transcription factor in peripheral blood lymphocytes in bronchial asthma. *Medical Immunology (Russia).* 2009;11(2-3):177–184. (In Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-2-3-177-184>.
2. Eremeeva A.V., Sorokina L.N., Mineev V.N., Lim V.V., Nyoma M.A., Trofimov V.I. Expression of FoxP3 transcription factor in bronchial asthma. *Medical Immunology.* 2016;18(4):373–378. (In Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-4-373-378>.
3. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A., Eremeeva A.V. Interaction of transcription factors PAX-5 and STAT6 in pathogenesis of allergic bronchial asthma. *Medical Immunology.* 2014;16(1):35–42. (In Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-1-35-42>.
4. Shen C.H., Stavnezer J. Interaction of STAT6 and NF-kappaB: direct association and synergistic activation of interleukin-4-induced transcription. *Mol Cell Biol.* 1998;18:3395–3404. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.6.3395>.
5. Wei S., Wang M.W., Teitelbaum S.L., Ross F.P. Interleukin-4 reversibly inhibits osteoclastogenesis via

- inhibition of NF-kappa B and mitogen-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem*. 2002;277(8):6622–6630. <https://doi.org/10.1074/jbc.M104957200>.
6. Abu-Amer Y. IL-4 abrogates osteoclastogenesis through STAT6-dependent inhibition of NF-kappaB. *Clin Invest*. 2001;107(11):1375–1385. <https://doi.org/10.1172/JCI10530>.
 7. Wei S., Sun T., Du J., Zhang B., Xiang D., Li W. Xanthohumol, a prenylated flavonoid from Hops, exerts anticancer effects against gastric cancer in vitro. *Oncol Rep*. 2018;40(6):3213–3222. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6723>.
 8. Kunnimalaiyaan S., Trevino J., Tsai S., Gamblin T.C., Kunnimalaiyaan M. Xanthohumol-Mediated Suppression of Notch1 Signaling Is Associated with Antitumor Activity in Human Pancreatic Cancer Cells. *Mol. Cancer Ther*. 2015;14(6):1395–1403. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0915>.
 9. Ahmad R., Dalziel J.E. G Protein-Coupled Receptors in Taste Physiology and Pharmacology. *Front Pharmacol*. 2020;11:587664. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.587664>.
 10. Werry T.D., Wilkinson G.F., Willars G.B. Mechanisms of cross-talk between G-protein-coupled receptors resulting in enhanced release of intracellular Ca^{2+} . *Biochem J*. 2003;374(Pt 2):281–296. <https://doi.org/10.1042/BJ20030312>.
 11. Selbie L.A., Hill S.J. G protein-coupled-receptor cross-talk: the fine-tuning of multiple receptor-signaling pathways. *Trends Pharmacol Sci*. 1998;19(3):87–93. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(97\)01166-8](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(97)01166-8).
 12. Jeon T.I., Zhu B., Larson J.L., Osborne T.F. SREBP-2 regulates gut peptide secretion through intestinal bitter taste receptor signaling in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(11):3693–3700. <https://doi.org/10.1172/JCI36461>.
 13. Foster S.R., Porrello E.R., Stefani M., Smith N.J., Molenaar P., dos Remedios C.G., Thomas W.G., Ramalison M. Cardiac gene expression data and in silico analysis provide novel insights into human and mouse taste receptor gene regulation. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2015;388(10):1009–1027. <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1118-1>.
 14. Castoreno A.B., Wang Y., Stockinger W., Jarzylo L.A., Du H., Pagnon J.C., Shieh E.C., Nohturfft A. Transcriptional regulation of phagocytosis-induced membrane biogenesis by sterol regulatory element binding proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(37):13129–13134. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506716102>.
 15. Fowler J.W.M., Boutagy N.E., Zhang R., Horikami D., Whalen M.B., Romanoski C.E., Sessa W.C. SREBP2 regulates the endothelial response to cytokines via direct transcriptional activation of KLF6. *J Lipid Res*. 2023;64(8):100411. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100411>.
 16. Wang Y., Yang H., Su X., Cao A., Chen F., Chen P., Yan F., Hu H. SREBP2 promotes the viability, proliferation, and migration and inhibits apoptosis in TGF- β 1-induced airway smooth muscle cells by regulating TLR2/NF- κ B/NFATc1/ABCA1 regulatory network. *Bioengineered*. 2022;13(2):3137–3147. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2026550>.
 17. Nyoma M.A., Murkina R.G., Sadovaya V.V., Minee V.N. Role of Tas2R and transcription factor SREBP-2 in pathogenesis of respiratory diseases. *New St. Petersburg Medical Records*. 2024;103(4):26–30. (In Russian). <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-26-30>.