

И.Н. ЗАХАРОВА<sup>1</sup>, А.Н. КАСЬЯНОВА<sup>1</sup>, Ю.А. ДМИТРИЕВА<sup>1</sup>, Е.Б. МАЧНЕВА<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

# ВКУСОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ –

## НАШИ ПОСРЕДНИКИ В ФОРМИРОВАНИИ ВКУСОВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ РЕБЕНКА

В статье представлены современные данные об основных молекулярных и генетических детерминантах формирования вкусовых предпочтений человека. Рассмотрена структура и механизм функционирования рецепторов сладкого вкуса, вкуса умами, кислого и горького вкусов, а также других молекул и клеточных структур, влияющих на восприятие вкусов, – белка густина, толл-подобных рецепторов. Описана роль структур, обеспечивающих восприятие вкуса вне полости рта, – клеток гипоталамуса. Подчеркнуто значение генетического полиморфизма данных структур и важность взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды в формировании вкусовых предпочтений и пищевого поведения младенца. Особое внимание уделено практической значимости представленных данных в аспекте введения продуктов прикорма детям первого года жизни.

**Ключевые слова:** рецептор, ребенок, вкус, генетика, пища, рецепторы горького вкуса, рецепторы вкуса умами, рецепторы сладкого вкуса, вкусовые почки, ген белка густина, капсаицин, толл-подобные рецепторы (TLR), танициты.

I.N. ZAKHAROVA<sup>1</sup> MD, A.N. KASYANOVA<sup>1</sup>, YU.A. DMITRIEVA<sup>1</sup>, E.B. MACHNEVA<sup>2</sup><sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Ministry of Health of Russia, Moscow

### TASTE RECEPTORS ARE OUR MEDIATORS IN SHAPING THE TASTE PREFERENCES OF A CHILD

The article presents modern data on the main molecular and genetic determinants of shaping the taste preferences. The authors present the structure and mechanism of the functioning of sweet taste receptors, umami taste, acidic and bitter tastes, as well as other molecules and cellular structures influencing the perception of flavors – the gust protein, toll-like receptors. They described the role of structures ensuring perception of taste outside the oral cavity – the cells of the hypothalamus. The article underlines the importance of the genetic polymorphism of these structures and the importance of interaction of genetic factors and environmental factors in shaping the taste preferences and eating behavior of the infant. Particular attention is given to the practical significance of the presented data in the context of introduction of supplemental foods for infants.

**Keywords:** receptor, child, taste, genetics, food, bitter taste receptors, umami taste receptors, sweet taste receptors, taste buds, gust protein gene, capsaicin, toll-like receptors (TLR), tanycytes.

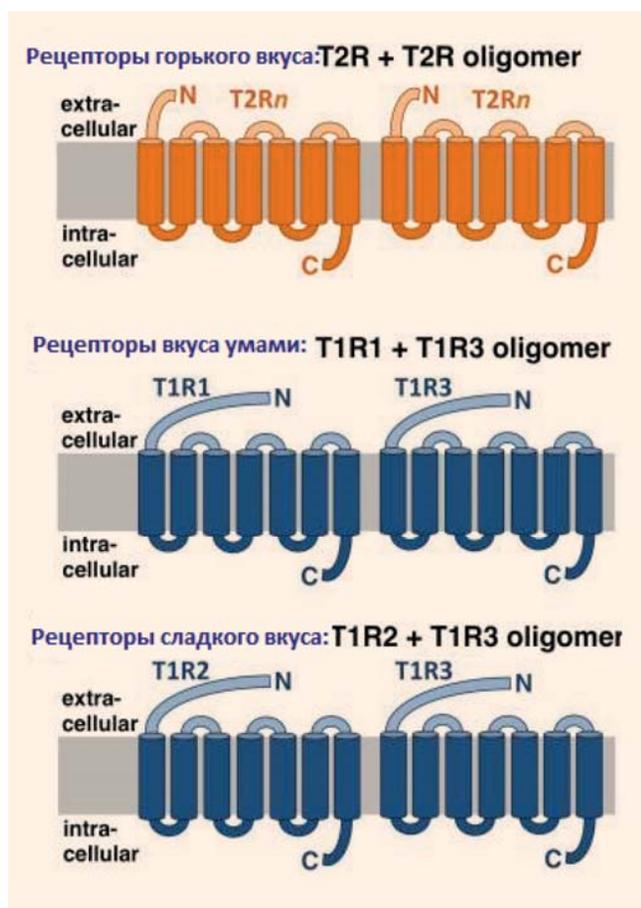
Современное общество предлагает потребителю множество разных продуктов, отличающихся разнообразными вкусами. Широкий спектр экономических, социальных и поведенческих факторов способен влиять на выбор определенного продукта. Однако почему люди из разных семей, различных рас и национальностей имеют свои предпочтения в выборе определенного продукта? Ответ на данный вопрос очень прост – основной движущей силой выбора того или иного продукта является прежде всего *генетически детерминированная «привязанность»* к определенному вкусу посредством определенного набора рецепторов к разным вкусам.

Считается, что сладкий вкус воспринимается только одним типом рецепторов (T1R2/3) [1–4], вкус умами – T1R1/3 [5, 6], кислый – PCD2L1 [7, 8]. Ощущение горького вкуса уникально тем, что существует множество изоформ G-белковых рецепторов (GPCR), настроенных на широкий спектр различных горьких соединений. Они известны как T2R-рецепторы [9–11], и у людей имеется по меньшей мере 25 различных функциональных изоформ T2R [12, 13]. T2R-рецепторы горького вкуса находятся в клетках вкусовых рецепторов, известных как клетки типа II, иногда также называемые рецепторными клетками [14, 15].

Клетки типа II также содержат второе семейство вкусовых GPCR, известных как рецепторы T1R. Семейство T1R содержит только 3 изоформы: T1R1, T1R2 и T1R3, которые олигомеризуются, формируя рецепторы для умами (T1R1 + T1R3) и сладкого (T1R2 + T1R3) [5, 6, 11] (рис. 1).

Первый маркер вкусовых предпочтений – чувствительность к 6-*n*-пропилтиоурацилу – был описан еще в конце прошлого столетия [16]. Высокая чувствительность к этому горькому веществу тесно связана с изменчивостью гена TAS2R38, который кодирует рецепторы горького вкуса. Рецепторы горького вкуса (TAS2Rs или T2Rs) относятся к суперсемейству 7-сегментных трансмембранных рецепторов, связанных с белками G [17]. Первоначально эти рецепторы были идентифицированы в клетках II типа во вкусовых почках. Однако на сегодняшний день показано, что данные рецепторы локализуются не только в ротовой полости, но и в других тканях и органах организма, включая респираторный тракт [18, 19], иммунные органы [11], органы мочеполовой системы [20, 21] и др.

На рисунке 2 показан каскад передачи сигналов посредством рецептора T2R. Данный путь включает гетеротримерные субъединицы белка G ( $\alpha$ -гастдудин [Gnat3], G $\beta$ 3 и G $\gamma$ 13), фосфолипазу C (PLC $\beta$ 2), трифосфатный

**Рисунок 1. Вкусовые рецепторы человека [11]**

рецептор инозитола (InsP3R) и канал TRPM5. При активации рецептора густудин диссоциирует с образованием субъединиц  $\alpha$ -густудина и  $\beta$ . Последний активирует фосфолипазу C, что приводит к высвобождению  $\text{Ca}^{2+}$  из InsP3-чувствительных депо  $\text{Ca}^{2+}$  и приводит к притоку  $\text{Na}^{+}$  через каналы TRPM5. Этот  $\text{Na}^{+}$ -поток деполяризует клетки и вызывает высвобождение нейротрансмиттера АТФ через щелочные щелевые гемиканалы или ионные каналы CALHM1 [23, 24]. Наконец, высвобожденный АТФ активирует пуриnergические рецепторы на нервах во вкусовых почках, и полученный импульс передается в центр вкуса в центральной нервной системе, чтобы инициировать восприятие горького вкуса [24]. В экспериментах показано, что полное нокаутирование фосфолипазы C и канала TRPM5 у мышей приводит к потере восприятия горького, сладкого вкусов, вкуса умами и жира [22].

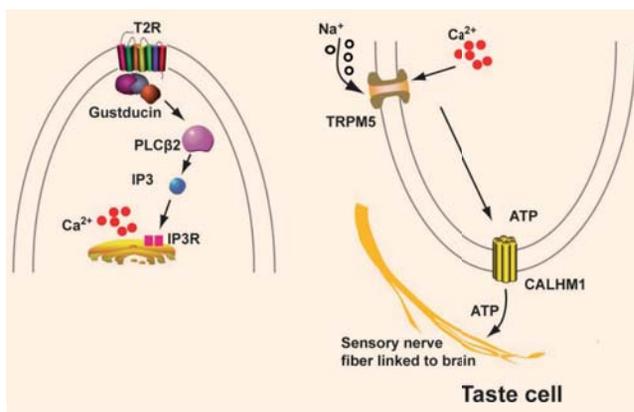
Полиморфизмы T2R определяют предпочтение к определенным вкусам. Из всех членов семейства T2R наиболее изученным является именно полиморфизм T2R38 [25, 26]. Белок T2R38 имеет два общих варианта, которые различаются по аминокислотным остаткам в положениях 49, 262 и 296. Функциональный вариант в этих положениях содержит, соответственно, пролин, аланин и валин, поэтому генотип обозначается как ПАВ (PAV), тогда как нефункциональная форма содержит аланин, валин и изолейцин, чтобы вызвать генотип АВИ (AVI).

Поэтому комбинация этих двух вариантов генерирует три общих генотипа, то есть две гомозиготы: PAV/PAV и AVI/AVI, а также одну гетерозиготу – PAV/AVI. Субъекты с гаплотипом PAV (то есть кодированные аллели для пролина на rs713598, аланина в rs1726866 и валина на rs10246939) значительно более чувствительны к горьким вкусам 6-n-пропилтиоурацила и фенилтиокарбамида и химически подобным соединениям [27, 28]. В то же время субъекты с гаплотипом AVI менее чувствительны или вовсе не чувствительны к данным веществам [30].

Другим геном, ответственным за восприятие горького вкуса, является ген белка густина, идентичного по своей структуре карбоновой ангидразе (CA VI), которая, в свою очередь, является единственным секреторным изоформом семейства ферментов  $\alpha$ -CA. Иммуногистохимические исследования показали, что густин в высоких концентрациях присутствует в серозных ацинарных клетках околоушной и подчелюстной желез [32, 33]. Фактически это одна из основных составляющих белка человеческой слюны.

**Прием пищи является одним из основных путей проникновения патогена, поэтому неудивительно, что многие компоненты иммунной системы экспрессируются в эпителии языка. В последние годы появляется все больше сообщений о функции компонентов врожденного иммунитета, не связанных с иммунологическим надзором**

Padiglia A. и коллеги сообщили, что полиморфизм гена густина rs2274333 может влиять на конформацию белка и, таким образом, влияет на связывание ионов цинка [34]. Авторы исследования распределили пациентов на несколько подгрупп: с высокой чувствительностью к 6-n-пропилтиоурацилу (n=27), со средней чувствительностью (n=28) и не чувствительных к данному веществу (n=20). При этом было установлено, что концентрации цинка в слюне у нечувствительных пациентов были выше, чем у высокочувствительных (p=0,003). Молекулярный анализ гена густина показал, что аллель A и генотип AA

**Рисунок 2. Сигнальный путь T2R [22]**

значительно чаще встречались в группе с высокой чувствительностью к 6-п-пропилтиоурацилу, тогда как аллель G и генотип GG более часто встречались у не чувствительных к нему пациентов ( $p < 0,001$ ).

Прием пищи является одним из основных путей проникновения патогена, поэтому неудивительно, что многие компоненты иммунной системы экспрессируются в эпителии языка. В последние годы появляется все больше сообщений о функции компонентов врожденного иммунитета, не связанных с иммунологическим надзором [11, 35]. В частности, к таким функциям относятся и участие в восприятии вкуса. Например, фактор некроза опухолей цитокинов альфа (TNF $\alpha$ ) [36] и противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 [37] секретируются во вкусовых почках, а мыши с нокаутным геном TNF менее чувствительны к горьким соединениям [38].

Продуцирование TNF- $\alpha$  в эпителии языка является TLR-зависимым и связано с подмножеством вкусовых клеток, которые экспрессируют рецепторы T1R1 (вкус умами и сладкий вкус) и PLC2 $\beta$ , участвующего в каскаде восприятия горького вкуса [36].

В настоящее время стало известно, что лица, страдающие ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и другими метаболическими расстройствами, имеют повышенные уровни экспрессии TLR4 в различных тканях. Это способствовало созданию идеи о том, что экспрессия TLR4 может влиять и на особенности восприятия вкуса, формируя пристрастия к определенной диете [35, 39].

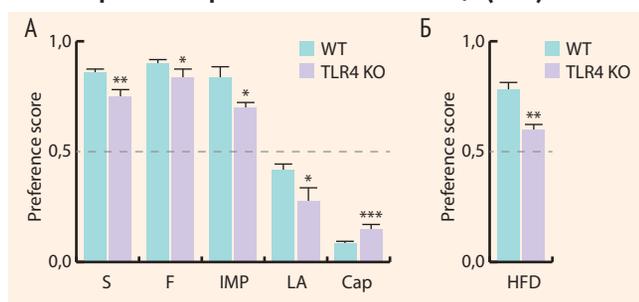
Samandola S. и коллегами (2017) было проведено исследование, в котором анализировалась роль TLR в восприятии различных вкусов у мышей. Авторам удалось установить, что мыши с нокаутным геном TLR4 (TLR4KO) имеют меньшее предпочтение к сладкому вкусу ( $p < 0,01$ ), вкусу умами и восприятию жирной пищи ( $p < 0,05$ ), в то же время данная группа мышей более предпочтительна в выборе капсаицина ( $p < 0,001$ ) – острого вещества (рис. 3А).

Помимо этого, авторы показали, что дефицит TLR4 снижает предпочтение к пище с высоким содержанием жира и фруктозы, что формирует «устойчивость» к ожирению, вызванному данным типом диеты (рис. 3Б) [35].

### Рисунок 3. Различия в восприятии вкусовых веществ в зависимости от экспрессии TLR4 [35]:

**А:** S – сахароза, F – фруктоза, IMP – инозин-5'-монофосфат, LA – линолевая кислота, Cap – капсаицин.

**Б:** восприятие жирового компонента пищи (HFD)



Изменения вкусовых и пищевых предпочтений при снижении экспрессии TLR4 связаны с уменьшением экспрессии основных вкусовых молекул CD36, PLC2 $\beta$  и TRPM5 в эпителии языка.

CD36 может связывать множество насыщенных и ненасыщенных длинноцепочечных (C13-C21) жирных кислот [40]. Было показано, что как полная, так и частичная абляция CD36 снижает предпочтение жиров у мышей [41, 42]. Прямая связь между оральными уровнями CD36 и чувствительностью к жиру также наблюдалась у людей [43].

**В настоящее время стало известно, что лица, страдающие ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и другими метаболическими расстройствами, имеют повышенные уровни экспрессии TLR4 в различных тканях. Это способствовало созданию идеи о том, что экспрессия TLR4 может влиять и на особенности восприятия вкуса, формируя пристрастия к определенной диете**

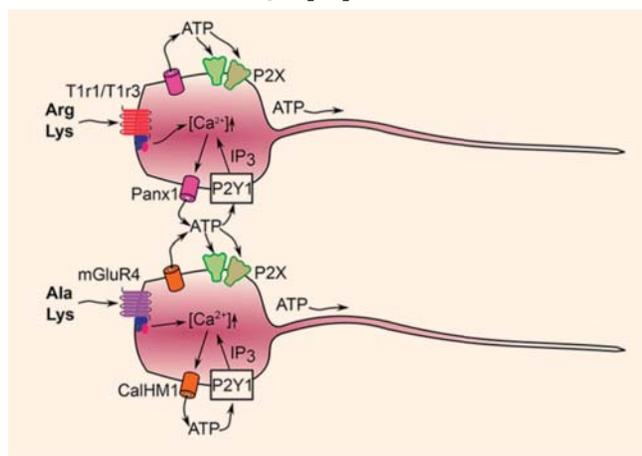
Снижение чувствительности к капсаицину, наиболее острому веществу, известному на сегодняшний день, связано с тем, что при снижении экспрессии TLR4 в сенсорных нейронах усиливается активность каналов TRPV1, что способствует увеличению кальциевых потоков, что в конечном итоге снижает чувствительность к боли и зуду [44, 45].

Восприятие вкуса, как ни странно, происходит не только в полости рта. Недавние исследования демонстрируют, что клетки гипоталамуса способны улавливать определенные вкусы непосредственно из цереброспинальной жидкости [46]. Одними из таких веществ являются аминокислоты.

Аминокислоты давно известны как наиболее эффективный тип питательных веществ для удовлетворения голода и обеспечения длительного периода сытости. Некоторые хорошо известные причины этого эффекта – медленное переваривание богатых белками продуктов, а также их способность поддерживать уровень глюкозы в крови относительно постоянным, тем самым уменьшая тягу к пище. Однако за последние несколько десятилетий стало очевидным, что мозг является ключевым игроком в энергетическом гомеостазе, а аминокислоты могут оказывать насыщающее действие даже в обход пищеварительной системе. Прямые интрацеребровентрикулярные инъекции аминокислот в гипоталамус подавляли аппетит у крыс [47].

Одной из популяций гипоталамических клеток, которая потенциально является ключевым игроком в энергетическом гомеостазе, являются танициты. Их положение в стенке третьего желудочка дает им привилегированный доступ к желудочковой цереброспинальной жидкости [48]. Было предложено, что танициты являются глюкозависимыми, аналогично бета-клеткам поджелудочной железы [49]. Данные показывают, что активность таницитов в основном зависит от рецептора сладкого вкуса (Tas1r2/Tas1r) [50]. Эти данные способствовали предпо-

**Рисунок 4. Путь восприятия вкуса аминокислот таницитами гипоталамуса [46]**



ложению, что танициты способны ощущать вкус аминокислот через данные рецепторы.

Lazutkaite G. и соавт. (2017) показали, что существует как минимум два механизма восприятия таницитами вкуса аминокислот [46]. Первый механизм обеспечивается рецепторами Tas1r1/Tas1r3, и специфичен он для аргинина и лизина. Второй механизм – через рецептор mGluR4, и специфичен для аланина и лизина (рис. 4).

Аминокислоты, такие как аргинин, лизин и аланин, вызывают сигналы, усиливающие приток  $Ca^{2+}$  в таницитах, и вызывают высвобождение АТФ через паннексин 1 (белок щелевого канала) и CalHM1. Помимо этого, показано, что танициты у мышей, у которых отсутствует ген Tas1r1, обладают сниженной реакцией на лизин и аргинин, но не на аланин [46].

Существуют также рецепторы, ответственные за формирование пищевого поведения. Так, существует ген MC4R, роль которого определяется регулированием энергетического баланса [51]. Данный ген кодирует рецептор меланокортина-4 – одного из пяти рецепторов меланокортина, относящихся к семейству рецепторов, связанных с G-белками, представляющими собой семидоменные трансмембранные белки [51]. MC4R экспрессируется в ЦНС, преимущественно в гипоталамусе.

**Дефицит TLR4 снижает предпочтение к пище с высоким содержанием жира и фруктозы, что формирует «устойчивость» к ожирению, вызванному данным типом диеты**

В 2010 г. впервые сообщалось, что полиморфизм гена MC4R rs17782313 отрицательно коррелирует с чувством насыщения ( $p=0,01$ ) и положительно коррелирует с повышенным потреблением пищи у взрослых ( $p=0,03$ ) [52]. Vega J.A. и коллеги сообщили, что данный полиморфизм rs17782313 был связан с более высокими показателями неконтролируемого потребления пищи среди чилийских взрослых [53].

Пюре натуральное из капусты брокколи рекомендовано для питания детей с 4 мес. Пюре из мяса индейки рекомендовано для питания детей с 6 мес. Сок яблочный осветленный для питания детей с 4 мес. Пюре яблочное натуральное для питания детей с 4 мес. Каша гречневая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная витаминами и минеральными веществами, для питания детей с 4 мес. Вода питьевая артезианская для питания детей с 0 мес. Необходима консультация специалиста.

\* Гипоаллергенность клинически доказана: в НЦЗД в 2011, 2013 и 2016 гг. прошли исследования 18 продуктов прикорма «ФрутоНяня»: сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, сок прямого отжима из яблок, сок прямого отжима из яблок и груш, сок прямого отжима из яблок и слив, сок прямого отжима из яблок и черной смородины, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из чернослива, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кабачков, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, каша гречневая безмолочная. Идеальным питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Первый выбор продуктов для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня».

Реклама.

В целом в исследованиях демонстрируется ассоциация данного полиморфизма MC4R с повышенным риском ожирения.

Однако позже было показано, что существует еще один полиморфизм гена меланокортина, ответственный за формирование повышенного аппетита и, как следствие, избыточной массы тела. Это полиморфизм MC4R rs12970134. Данная зависимость была обнаружена среди семей, в составе которых были дети в возрасте от 9 до 15 лет с избыточной массой/ожирением [54]. Авторами было показано, что полиморфизм rs12970134 связан с избыточным потреблением сладких напитков и продуктов, богатых углеводами и белками.

**От генетических различий в способности воспринимать основные вкусы зависит пищевое поведение и потребление пищи человеком. Более глубокое понимание биологии и генетики вкуса может привести к новым персонализированным диетическим стратегиям, которые могут в том числе снизить риск развития хронических заболеваний**

Таким образом, от генетических различий в способности воспринимать основные вкусы зависит пищевое поведение и потребление пищи человеком. Более глубокое понимание биологии и генетики вкуса может привести к новым персонализированным диетическим стратегиям, которые могут в том числе снижать риск развития хронических заболеваний. Преобразования вкусовых предпочтений у ребенка с началом введения прикорма лишь начинаются. Позднее они будут происходить благодаря опыту, социальному поведению и традициям. Но пока младенец лишь знакомится с новыми вкусами, необходимо формировать рацион ребенка таким образом, чтобы он привыкал к вкусу наиболее полезных продуктов. Так, повышенная чувствительность

к горечи связана с детской неохотой, приводящей к отказу многих детей от новых, незнакомых продуктов, особенно овощей (содержащих в своем составе вещества, воспринимаемые младенцем как горечи). При этом доказано, что врожденная повышенная чувствительность к горечи снижается в течение жизни, благодаря в том числе соответствующей диете. Экспериментальные исследования показывают, что младенцы могут четко различать вкусы разных овощей, при этом повторный пищевой опыт с конкретным овощем (даже отвергнутым ранее), а также с другими овощами способствует желанию есть их, а также способствует предпочтению вкусов этих продуктов в долгосрочной перспективе [55]. Поэтому разнообразие вкусов продуктов прикорма для младенца считается на сегодняшний день важным для формирования правильных вкусовых предпочтений ребенка. В питании детей первого года жизни предпочтительным является использование продуктов детского питания промышленного производства, благодаря их гарантированному составу, химической и микробиологической безопасности. Среди отечественных производителей детского питания наиболее широкий ассортимент вкусов представлен брендом «ФрутоНяня» (АО «ПРОГРЕСС»). Сформировать разнообразное меню можно с помощью овощных моно- и поликомпонентных пюре «ФрутоНяня» из брокколи, цветной капусты, кабачка, тыквы, моркови, картофеля, кукурузы, а также фруктовых моно- и поликомпонентных пюре из яблок, груш, чернослива, персика, манго, банана, абрикоса, апельсина, ягод. Правильная стратегия питания особенно важна для детей первого года жизни, так как именно в период начала введения прикорма проявляется мультифакторный характер формирования вкусовых предпочтений на основе генетических детерминант и под воздействием факторов внешней среды.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Kinnamon S.C. Taste receptor signalling – from tongues to lungs. *Acta Physiol (Oxf)* 2012; 204 (2):158–168. doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02308.x.
- Cui M., Jiang P., Mailliet E., Max M., Margolskee R.F., Osman R. The heterodimeric sweet taste receptor has multiple potential ligand binding sites. *Curr Pharm Des.* 2006; 12 (35): 4591–4600.
- Max M., Shanker Y.G., Huang L., Rong M., Liu Z., Campagne F., Weinstein H., Damak S., Margolskee R.F. Tas1r3, encoding a new candidate taste receptor, is allelic to the sweet responsiveness locus Sac. *Nat Genet.* 2001; 28 (1): 58–63. doi: 10.1038/88270.
- Ozeck M., Brust P., Xu H., Servant G. Receptors for bitter, sweet and umami taste couple to inhibitory G protein signaling pathways. *Eur J Pharmacol.* 2004; 489 (3): 139–149. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.03.004.
- He W., Yasumatsu K., Varadarajan V., Yamada A., Lem J., Ninomiya Y., Margolskee R.F., Damak S. Umami taste responses are mediated by alpha-transducin and alpha-gustducin. *J Neurosci.* 2004; 24 (35): 7674–7680. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2441-04.2004.
- Li X., Staszewski L., Xu H., Durick K., Zoller M., Adler E. Human receptors for sweet and umami taste. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(7): 4692–4696. doi: 10.1073/pnas.072090199.072090199.
- Benarroch E.E. Acid-sensing cation channels: Structure, function, and pathophysiologic implications. *Neurology.* 2014; 82 (7):628–635. doi: 10.1212/WNL.000000000000134.
- Holzer P. Acid-sensitive ion channels and receptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2009; (194): 283–332. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7\_9.
- Kinnamon S.C., Margolskee R.F. Mechanisms of taste transduction. *Curr Opin Neurobiol.* 1996; 6 (4): 506–513.
- Margolskee R.F. The molecular biology of taste transduction. *Bioessays.* 1993; 15 (10): 645–650. doi: 10.1002/bies.950151003.
- Robert J. Lee, Noam A.C. Taste Receptors in Innate Immunity. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 172(2): 217–236. doi: 10.1007/s00018-014-1736-7.
- Margolskee R.F. Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction. *J Biol Chem.* 2002; 277 (1): 1–4. doi: 10.1074/jbc.R100054200.
- Scott K. The sweet and the bitter of mammalian taste. *Curr Opin Neurobiol.* 2004; 14 (4):423–427. doi: 10.1016/j.conb.2004.06.003.
- Iwata S., Yoshida R., Ninomiya Y. Taste transductions in taste receptor cells: basic tastes and moreover. *Curr Pharm Des.* 2014; 20 (16): 2684–2692.
- Zhang Y., Hoon M.A., Chandrashekar J, Mueller K.L., Cook B., Wu D., Zuker C.S., Ryba N.J. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell.* 2003; 112 (3): 293–301.

16. Kautiainen A. Determination of hemoglobin adducts from aldehydes formed during lipid peroxidation in vitro. *Chem Biol Interact.* 1992 Jun 15; 83(1):55-65.
17. Chandrashekar J., Mueller K.L., Hoon M.A., Adler E., Feng L., Guo W., Zuker C.S., Ryba N.J. T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell.* 2000 Mar 17; 100(6):703-11.
18. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schilling R.M., An S.S., Sham J.S., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med.* 2010 Nov; 16(11): 1299-304.
19. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schilling R.M., An S.S., Sham J.S., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med.* 2010 Nov; 16(11): 1299-304.
20. Wölflle U., Elsholz F.A., Kersten A., Haarhaus B., Schumacher U., Schempp C.M. Expression and Functional Activity of the Human Bitter Taste Receptor TAS2R38 in Human Placental Tissues and JEG-3 Cells. *Molecules.* 2016 Mar 3; 21(3):306.
21. Rajkumar P., Aisenberg W.H., Acres O.W., Protzko R.J., Pluznick J.L. Identification and characterization of novel renal sensory receptors. *PLoS One.* 2014; 9(10):e111053.
22. Lu P., Zhang C., Lifshitz L.M. Extraoral bitter taste receptors in health and disease. *J Gen Physiol.* 2017 Feb; 149(2): 181-197. doi: 10.1085/jgp.201611637.
23. Finger T.E., Danilova V., Barrows J., Bartel D.L., Vigers A.J., Stone L., Hellekant G., Kinnamon S.C. ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves. *Science.* 2005 Dec 2; 310(5753): 1495-9.
24. Taruno A., Vingtdoux V., Ohmoto M., Ma Z., Dvoryanchikov G., Li A., Adrien L., Zhao H., Leung S., Abernethy M., Koppel J., Davies P., Civan M.M., Chaudhari N., Matsumoto I., Hellekant G., Tordoff M.G., Marambaud P., Foskett J.K. CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes. *Nature.* 2013 Mar 14; 495(7440):223-6.
25. Kim U.K., Jorgenson E., Coon H., Leppert M., Risch N., Drayna D. Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science.* 2003 Feb 21; 299(5610): 1221-5.
26. Keller K.L., Olsen A., Kuilema L., Meyermann K., Belle C.V. Predictors of parental perceptions and concerns about child weight. *Appetite.* 2013; 62: 96-102.
27. Bachmanov A.A., Beauchamp G.K. Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr.* 2007; 27(0): 389-414.
28. Biarnés X., Marchiori A., Giorgetti A., Lanzara C., Gasparini P., Carloni P., Born S., Brockhoff A., Behrens M., Meyerhof W. Insights into the binding of Phenylthiocarbamide (PTC) agonist to its target human TAS2R38 bitter receptor. *PLoS One.* 2010; 5(8):e12394.
29. Wooding S., Kim U.K., Bamshad M.J., Larsen J., Jorde L.B., Drayna D. Natural selection and molecular evolution in PTC, a bitter-taste receptor gene. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(4): 637-46.
30. Duffy V.B. Variation in oral sensitivity: implications for diet and health. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23(2):171-7.
31. Patrikainen M., Pan P., Kuleskaya N., Voikar V., Parkkila S. The role of carbonic anhydrase VI in bitter taste perception: evidence from the Car6-/- mouse model. *J Biomed Sci.* 2014; 21(1): 82. Published online 2014 Aug 19. doi: 10.1186/s12929-014-0082-2.
32. Kadoya Y., Kuwahara H., Shimazaki M., Ogawa Y., Yagi T. Isolation of a novel carbonic anhydrase from human saliva and immunohistochemical demonstration of its related isozymes in salivary gland. *Osaka City Med J.* 1987; 33: 99-109.
33. Parkkila S., Kaunisto K., Rajaniemi L., Kumpulainen T., Jokinen K., Rajaniemi H. Immunohistochemical localization of carbonic anhydrase isoenzymes VI, II, and I in human parotid and submandibular glands. *J Histochem Cytochem.* 1990; 38: 941-947. doi: 10.1177/38.7.2113069.
34. Padiglia A., Zonza A., Atzori E., Chillotti C., Calò C., Tepper B.J., Barbarossa I.T. Sensitivity to 6-n-propylthiouacil is associated with gustin (carbonic anhydrase VI) gene polymorphism, salivary zinc, and body mass index in humans. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(3): 539-45.
35. Camandola S., Mattson M.P. Toll-like Receptor 4 Mediates Fat, Sugar and Umami Taste Preference, and Food Intake and Body Weight Regulation. *Obesity (Silver Spring).* 2017; 25(7): 1237-1245. doi: 10.1002/oby.21871.
36. Feng P., Zhao H., Chai J. Expression and secretion of TNF- $\alpha$  in mouse taste buds: a novel function of a specific subset of type II taste cells. *PLoS ONE.* 2012; 7: e43140.
37. Feng P., Chai J., Zhou M. Interleukin-10 is produced by a specific subset of taste receptor cells and critical for maintaining integrity of mouse taste buds. *J Neurosci.* 2014; 34: 2689-2701.
38. Feng P., Jyotaki M., Kim A.L. Regulation of bitter taste responses by tumor necrosis factor. *Brain Behav Immun.* 2015; 49: 32-42.
39. Velloso L.A., Folli F., Saad M.J. TLR4 at the Crossroads of Nutrients, Gut Microbiota, and Metabolic Inflammation. *Endocr Rev.* 2015 Jun; 36(3): 245-71.
40. Silverstein R.L., Febbraio M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. *Sci Signal.* 2009; 2: re3.
41. Laugerette F., Passilly-Degrace P., Patris B. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest.* 2005; 115: 3177-3184.
42. Martin C., Passilly-Degrace P., Gaillard D. The lipid sensor candidates CD36 and GPR120 are differentially regulated by dietary lipids in mouse taste buds: impact on spontaneous fat preference. *PLoS One.* 2011; 2: e24014.
43. Pepino M.Y., Love-Gregory L., Klein S., Abumrad N.A. The fatty acid translocase gene CD36 and lingual lipase influence oral sensitivity to fat in obese subjects. *J Lipid Res.* 2012; 53: 561-566.
44. Diogenes A., Ferraz C.C., Akopian A.N. LPS sensitize TRPV1 via activation of TLR4 in trigeminal sensory neurons. *J Dent Res.* 2011; 90: 759-764.
45. Min H., Lee H., Lim H. TLR4 enhances histamine-mediated pruritus by potentiating TRPV1 activity. *Molecular Brain.* 2014; 7: 59.
46. Lazutkaite G., Soldà A., Lossow K., Meyerhof W., Dale N. Amino acid sensing in hypothalamic tanycytes via umami taste receptors. *Mol Metab.* 2017 Nov; 6(11): 1480-1492. Published online 2017 Sep 14. doi: 10.1016/j.molmet.2017.08.015.
47. Cota D., Proulx K., Smith K.A.B., Kozma S.C., Thomas G., Woods S.C. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science.* 2006; 312: 927e930.
48. Bolborea M., Dale N. Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of feeding and energy balance. *Trends in Neurosciences.* 2013; 36: 91e100.
49. García M.D.L.A., Millán C., Balmaceda-Aguilera C., Castro T., Pastor P., Montecinos H. Hypothalamic ependymal-gliar cells express the glucose transporter GLUT2, a protein involved in glucose sensing. *Journal of Neurochemistry.* 2003; 86: 709e724.
50. Benford H., Bolborea M., Pollatzek E., Lossow K., Hermans-Borgmeyer I., Liu B. A sweet taste receptor-dependent mechanism of glucosensing in hypothalamic tanycytes. *Glia.* 2017; 65:773e789.
51. Huang T., Zheng Y., Hruby A., Williamson D.A., Bray G.A., Shen Y., Sacks F.M., Qi L. Dietary Protein Modifies the Effect of the MC4R Genotype on 2-Year Changes in Appetite and Food Craving: The POUNDS Lost Trial. *J Nutr.* 2017 Mar; 147(3): 439-444. Published online 2017 Feb 1. doi: 10.3945/jn.116.242958.
52. Valladares M., Dominguez-Vásquez P., Obregón A.M., Weisstaub G., Burrows R., Maiz A. Melanocortin-4 receptor gene variants in Chilean families: association with childhood obesity and eating behavior. *Nutr Neurosci.* 2010,13(2): 71-78. doi: 10.1179/147683010X12611460763643.
53. Vega J.A., Salazar G., Hodgson M.I., Cataldo L.R., Valladares M., Obregón A.M. Melanocortin-4 Receptor Gene Variation Is Associated with Eating Behavior in Chilean Adults. *Ann Nutr Metab.* 2016, 68(1): 35-41. doi: 10.1159/000439092.
54. Wang S., Song J., Yang Y., Chawla N.V., Ma J., Wang H. Rs12970134 near MC4R is associated with appetite and beverage intake in overweight and obese children: A family-based association study in Chinese population. *PLoS One.* 2017; 12(5): e0177983. Published online 2017 May 16. doi: 10.1371/journal.pone.0177983.
55. Negri R., Di Feola M., Di Domenico S., Scala M.G., Artesi G., Valente S., Smarrazzo A., Turco F., Morini G., Greco L. Taste perception and food choices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 May; 54(5): 624-9.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Захарова Ирина Николаевна** – д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, полный член ЕААЦИ, ESPGHAN

**Касьянова Анна Николаевна** – клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

**Дмитриева Юлия Андреевна** – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

**Мачнева Елена Борисовна** – к.м.н., Российская детская клиническая больница, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России