

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ RS4920566 ГЕНА РЕЦЕПТОРА СЛАДКОГО ВКУСА (*TAS1R2*), ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К САХАРАМ И ПИЩЕВЫМ ПРЕДПОЧТИЕМ СЛАДКИХ ПРОДУКТОВ



© К.А. Франк¹, Л.А. Гордеева^{1*}, Е.Н. Воронина², Н.С. Величкович³, Е.А. Соколова², Е.Г. Поленок¹, С.А. Мун¹, Т.В. Тамарзина⁴

¹Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (Институт экологии человека СО РАН), Кемерово, Россия

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

³Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия

⁴Кемеровский государственный институт культуры, Кемерово, Россия

Обоснование. Повышенное употребление сладкой и высококалорийной пищи ведет к увеличению массы тела у людей и развитию метаболического синдрома. Большое внимание уделяется персонализированному подходу к коррекции питания на основе генетического тестирования. Генетические предпосылки вкусовой чувствительности людей к сладким стимулам остаются недостаточно изученными. Роль полиморфизма *g.18853330 A>G (rs4920566)* гена *TAS1R2* в предпочтении к сладкому до конца не изучена.

Цель. Изучить возможную связь полиморфизма гена *TAS1R2 rs4920566* с чувствительностью к природным сахарам и пищевым предпочтением высококалорийных сладких продуктов у человека.

Материалы и методы. Проведено одновыборочное экспериментальное исследование. Участниками были условно здоровые студенты, давшие добровольное согласие на его проведение. Чувствительность к сахарам оценивали в двух дегустационных тестах. Пороговую чувствительность (ПЧ) к сахарозе с разведением от 8,0 до 500 мМ/л определяли по ступенчатой методике. Для оценки пищевых предпочтений сладких продуктов использовали специально разработанные анкеты с контрольным списком продуктов. Геномную ДНК выделяли из клеток буккального эпителия методом адсорбции ДНК с неорганическим сорбентом в присутствии хаотропного агента. Типирование полиморфизма *rs4920566* гена *TAS1R2* осуществляли с помощью асимметричной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. В исследование включены 26 юношей и 110 девушек, средний возраст которых составил 20,8±4,8 (SD) года. Пол был значимым фактором, влияющим на восприятие вкуса сладости сахаров (мальтозы, глюкозы, сахарозы и фруктозы) у студентов. Юноши чаще, чем девушки, не могли различить вкус четырех сахаров ($\beta = -2,93$ (0,99); $p = 0,003$). Полиморфизм гена *rs4920566 TAS1R2* не влиял на способность студентов различать вкус четырех природных сахаров. Обнаружено, что вариационные ряды значений ПЧ к сахарозе у девушек с аллелем А (16,0 [16,0–31,0] против 16,0 [8,0–16,0] ммоль/л; $p_{\text{cor}} = 0,002$) и генотипом А/Г (16,0 [16,0–31,0] против 16,0 [8,0–16,0] ммоль/л; $p_{\text{cor}} = 0,010$) были значимо более низкими по сравнению с юношами. Отдельно у девушек с генотипом Г/Г диапазон ПЧ к сладкому вкусу сдвинут в сторону более высоких концентраций сахарозы по сравнению с девушками с генотипом А/Г (16,0 [16,0–31,0] против 16,0 [8,0–16,0] ммоль/л; $p_{\text{cor}} = 0,039$). Проверка гипотезы о случайности связи между генотипами *rs4920566* гена *TAS1R2* и рейтингом симпатий продуктов со сладким вкусом по тесту Краскела–Уоллиса не позволила сделать вывод о том, что генотипы А/А, А/Г и Г/Г гена *TAS1R2* влияют на выбор сладких высококалорийных продуктов у студентов.

Заключение. Собственные результаты согласуются с литературными данными и позволяют полагать, что *rs4920566* полиморфизм гена *TAS1R2* не может быть информативным маркером для диагностики метаболических состояний, ассоциированных с потреблением высококалорийной сладкой пищи. Вероятно, его функции связаны с механизмами нейротрансдукции сладкого вкусового сигнала.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сладкий вкус; порог чувствительности; пищевое предпочтение; полиморфизм, ген.

STUDY OF RELATIONSHIPS BETWEEN TASTE RECEPTOR GENE (*TAS1R2*) POLYMORPHISM RS4920566 AND SUGAR SENSITIVITY AND FOOD PREFERENCE OF SWEET PRODUCTS

© Ksenia A. Frank¹, Lyudmila A. Gordeeva^{1*}, Elena N. Voronina², Natalia S. Velichkovich³, Ekaterina A. Sokolova², Elena G. Polenok¹, Stella A. Mun¹, Tatiana V. Tamarzina⁴

¹Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of RAS (Institute of Human Ecology SB RAS), Kemerovo, Russia

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia

³Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

⁴Kemerovo State Institute of Culture, Kemerovo, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2022

Received: 22.08.2022. Accepted: 03.11.2022.

Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №4. – С. 369–377

doi: <https://doi.org/10.14341/omet12908>

Obesity and metabolism. 2022;19(4):369–377



BACKGROUND: Increased consumption of sweet and high-calorie foods leads to weight gain in humans and the development of metabolic syndrome. Great attention is given to a personalized approach to nutrition correction based on genetic testing. The genetic basis for human taste sensitivity to sweet stimuli remains understudied. The role of the g.18853330 A>G (rs4920566) polymorphism of the *TAS1R2* gene in preference for sweets has not been fully studied.

AIM: To investigate the possible relationship between rs4920566 polymorphism in *TAS1R2* gene and sensitivity to natural sugars and food preference of high-calorie sweet foods in humans.

MATERIALS AND METHODS: A single-sample experimental study was carried out. The study participants were conditionally healthy students who voluntarily agreed to conduct it. Sugar sensitivity was assessed in two tasting tests. Sucrose sensitivity thresholds (STS) were determined by staircase procedure (solutions: 8.0 to 500 mM/l). To assess food preferences for sweet foods, specially designed questionnaires with a checklist of products were used. Genomic DNA samples from all study participants were obtained from buccal epithelial cells. Genomic DNA was extracted from buccal epithelial cells using the adsorption of DNA with an inorganic sorbent in the presence of a chaotropic agent. Typing of the rs4920566 polymorphism in *TAS1R2* gene was performed using asymmetric real-time PCR.

RESULTS: The study included 26 young men and 110 young women which the average age was 20.8±4.8 (SD) years. Gender was a significant factor affecting the taste perception of the sweetness sugars (maltose, glucose, sucrose and fructose) in students. Young men more often than young women could not distinguish the taste of four sugars ($\beta=-2.93(0.99)$, $p=0.003$). The rs4920566 polymorphism in *TAS1R2* gene did not affect the ability of students to distinguish the taste of four natural sugars. It was found that the variation series of STS values for sucrose in young women with the A allele (16.0[16.0–31.0] versus 16.0[8.0–16.0] mmol/l, $p_{cor}=0.002$) and A/G genotype (16.0[16.0–31.0] vs. 16.0[8.0–16.0] mmol/l, $p_{cor}=0.010$) were significantly lower compared to young men. Separately, in young women with the G/G genotype the range of STS is shifted towards higher concentrations of sucrose compared with women with the A/G genotype (16.0[16.0–31.0] vs. 16.0[8.0–16.0] mmol/l, $p_{cor}=0.039$). Testing the hypothesis about the randomness of the relationship between the rs4920566 genotypes of the *TAS1R2* gene and the liking rating of foods with a sweet taste using Kruskal-Wallis test did not allow us to conclude that the A/A, A/G and G/G genotypes of the *TAS1R2* gene influence the choice of sugary high-calorie foods in students.

CONCLUSION: Our results are consistent with the literature data and confirm that rs4920566 polymorphism of *TAS1R2* gene cannot be an informative marker for the diagnosis of metabolic conditions associated with the consumption of high-calorie sweet foods. Likely, its functions are related to the mechanisms of neurotransduction of the sweet taste signal.

KEYWORDS: sweet taste; sensitivity thresholds; food preference; polymorphism; gene.

ОБОСНОВАНИЕ

Способность человека ощущать сладкий вкус связана с потреблением энергии, выбором продуктов и получением удовольствия от еды [1, 2]. Сахара вызывают у человека приятное вкусовое ощущение, но люди по-разному воспринимают интенсивность сладости. По сравнению с горькими, кислыми и солеными веществами высокие концентрации сахара в пище не стимулируют чувство отвращения. Разбалансированное питание из-за повышенного употребления высококалорийной сладкой пищи может стать причиной избыточной массы тела и вести к развитию серьезных болезней, таких как ожирение, сахарный диабет и рак [3, 4]. В связи с этим особое внимание сконцентрировано на персонализированном подходе к коррекции питания на основе генетического тестирования, при этом список полиморфных локусов постоянно расширяется.

Распознавание сладких веществ у грызунов и человека осуществляется белками-рецепторами T1R, ассоциированными с G-белками [5]. Исследования на клеточной линии HEK-293 показали, что белки T1R2 и T1R3 образуют гетеродимерный рецептор, распознающий все природные сахара, сахарозаменители, сладкие пептиды и некоторые аминокислоты [6]. Причем в рецепторе белок T1R2 отвечает за восприятие всех сладких стимулов, тогда как белок T1R3 служит дополнительным низкоаффинным сенсором сахаров [7].

Установлено, что у человека белки T1R кодируются семейством генов *TAS1R*, локализованных на хромосоме 1p36 в следующем порядке: *TAS1R2-TAS1R1-TAS1R3*.

Ген *TAS1R2* наиболее полиморфен по сравнению с двумя остальными. Его вариабельность может влиять на чувствительность людей к сладким стимулам [8]. Ранее выявлены ассоциации отдельных полиморфных локусов *TAS1R2* с потреблением углеводов и чувствительностью к сахарам у людей с разным индексом массы тела [9] и повышенным содержанием триглицеридов в сыворотке крови [10].

Однако генетические предпосылки вкусовой чувствительности людей к сладким стимулам остаются недостаточно изученными. Однонуклеотидная замена (ОНЗ) g.18853330 A>G в интроне гена *TAS1R2* расположена в метилированной области и потенциально может вносить вклад в изменение сайта связывания с фактором транскрипции и, соответственно, в экспрессию гена [11]. Хотя ранее rs4920566 полиморфизм *TAS1R2* не был связан с потреблением сахара и нарушением обмена у людей [9, 12], его роль в предпочтении к сладкому до конца не изучена, проведены единичные исследования. Кроме того, по данным литературы, мужчины и женщины по-разному реагируют на вкусовые стимулы и отличаются пищевым поведением к сладостям [13]. Механизмы генетического контроля вкусовых реакций на сладкое у мужчин и женщин также остаются малопонятными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможную связь полиморфизма rs4920566 гена *TAS1R2* (g.18853330 A>G) с чувствительностью людей к природным сахарам и пищевым предпочтением высококалорийных сладких продуктов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Работа выполнена на базе лаборатории иммуногенетики ФИЦ Угля и Углекислоты СО РАН (Институт экологии человека СО РАН) и кафедры бионотехнологии Кемеровского государственного университета (КемГУ).

Время исследования. Исследование начато в марте 2019 г. и закончено в апреле 2021 г., электронная база собранного материала составлена в мае 2021.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция: студенты-добровольцы, обучающиеся в КемГУ и Кемеровском государственном медицинском университете, г. Кемерово.

Критерии включения: пол (мужской, женский), возраст (от 17 до 23 лет).

Критерии исключения: не применялись.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка формировалась произвольным способом.

Дизайн исследования

Одноцентровое одновыборочное сравнительное экспериментальное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Исследование состояло из двух дегустационных тестов, проводимых в разное время, и анкетирования. Перед началом каждого дегустационного теста и между испытаниями всем участникам было предложено прополоскать рот дистиллированной водой. Тестирование дегустационных растворов сахаров проводили спустя 2 ч после приема пищи. Студентам было предложено воздержаться от курения и жевательной резинки за 2 ч до тестирования. Все растворы сахаров готовили не позднее чем за 24 ч до начала тестирования и хранили при температуре +4°C. Во время тестирования все растворы были комнатной температуры.

Оценка различия вкуса натуральных сахаров. В тесте участвовал 41 студент. Способность людей различать вкус четырех натуральных сахаров (мальтозы, глюкозы, сахарозы и фруктозы) оценивали исходя из степени их сладости. Для этого использовали водные растворы сахарозы (ООО «Регион Трейд», г. Новосибирск), глюкозы (ООО «Развитие», г. Санкт-Петербург), фруктозы («НСБЕЕР», г. Москва) и мальтозы (ЗАО «ДИАДАР», г. Москва) с исходной концентрацией 1 М/л. Растворы сахаров объемом 20 мл были распределены в одноразовые пластиковые стаканчики с трехзначным кодом. Порядок предоставления стаканчиков был случайным. После дегустации участникам предлагалось расставить их в последовательности увеличения сладости раствора.

Оценка порога чувствительности сладкого вкуса. В тесте приняли участие 79 студентов. Порог чувствительности (ПЧ) к сладкому вкусу оценивали с помощью ступенчатой методики, приведенной в работе [9]. Использовался водный раствор сахарозы с расширенным

разведением от 8,0 до 500 мМ/л. Первоначальная концентрация раствора сахарозы, предоставляемого каждому участнику исследования, составила 31,0 мМ/л (10,6 г/л). Растворы сахарозы и дистиллированной воды объемом 20 мл были распределены в одноразовые пластиковые стаканчики, помеченные трехзначным кодом. Каждому участнику предоставлялся один стаканчик с раствором сахарозы и два стаканчика с водой, нейтральной по вкусу и запаху. Порядок предоставления стаканчиков был случайным. Если участник уверенно различал сладкий вкус раствора, то следующую концентрацию раствора сахарозы понижали. В случае сомнения, напротив, концентрацию сахарозы повышали. Пауза между испытаниями составляла не менее 10 мин. Все испытуемые студенты были проинформированы, что угадывание неприемлемо, если вкус содержимого трех стаканчиков не различался.

Оценка пищевого предпочтения сладких продуктов. 136 студентам было предложено заполнить анкету с вопросами о пищевом предпочтении девяти категорий продуктов, имеющих сладкий вкус. Каждый вопрос анкеты оценивался по десятибалльной шкале: «очень нравится» (10 баллов) и «совсем не нравится» (1 балл). Все продукты и напитки были известны участникам. Рейтинг симпатий продуктов использовался в качестве количественных переменных для статистического анализа.

Материалом для исследования послужили клетки буккального эпителия, которые хранили при температуре -20°C.

Протокол исследования включал заполнение карт с анамнестическими данными (пол, возраст, национальная принадлежность, хронические заболевания, курение) и внесение результатов дегустационных тестов, анкетирования и генотипирования полиморфизма rs4920566 TAS1R2.

Методы

Выделение геномной ДНК из клеток буккального эпителия осуществляли с помощью метода адсорбции ДНК с неорганическим сорбентом (боросиликатное стекло) в присутствии хаотропного агента — гуанидина тиоцианата (Gu). В пробирку с буккальными клетками добавляли 250 мкл лизирующего буфера (6 М Gu-HCl, 40 мМ Трис-HCl (pH 7–8), 36 мМ ЭДТА), прогревали при температуре 65°C 5 мин, а затем вносили 20 мкл сорбента. Осадок дважды отмывали буфером (55% этанол, 10 мМ Трис-HCl (pH 7–8), 100 мМ NaCl) и однократно 70% этанолом (400 мкл). Подсушивали 10 мин при температуре 56°C. Затем вносили 100 мкл буфера для элюции (10 мМ Трис-HCl (pH 7–8), 0,5 мМ ЭДТА) и прогревали 10 мин при температуре 56°C. Суспензию осаждали центрифугированием при 13 000 об/мин в течение 2 мин. Супернатант, содержащий 20–100 нг ДНК, отбирали и хранили при -20°C.

Типирование ОНЗ в гене TAS1R2 (g.18853330 A>G, rs4920566) осуществляли с помощью метода асимметричной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием флуоресцентно-меченного олигонуклеотидного зонда и последующим анализом кривых плавления. Реакцию амплификации проводили в термоциклере CFX96 (Bio Rad, США) при следующих условиях: начальная денатурация (96°C — 3 мин); затем 54 цикла, включающих денатурацию при 96°C, — 6 с,

отжиг праймеров при 56°C — 6 с и последующую элонгацию при 72°C — 6 с; регистрировали кривые плавления в диапазоне температур 35–85°C, повышая температуру на 0,5°C в каждом цикле от начальной температуры, каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазоне длин волн, соответствующем интервалу эмиссии флуорофора. Общий объем реакционной смеси составил 20 мкл: 10 mM Трис-HCl (pH 8,9), 55 mM KCl, 2,5 mM MgCl₂, 0,05% Tween 20; 0,2 mM dNTP; 20–100 нг ДНК; 1 ед. акт. KlenTag-ДНК-полимеразы; растворы олигонуклеотидных праймеров и зонда в следующих концентрациях: лимитирующий — 0,1 mM (5'-gaattgtggtgccagttg-3'), избыточный — 1 mM (5'-aagaggagtaaagcaccat-3'), зонд — 0,1 mM (5'-R6G-ACTGCGTATTGCTGTATGTCC-BHQ-3').

Статистический анализ

Для оценки полученных результатов использовали пакет статистических программ Statistica for Windows v.8.0 (StatSoft, Inc.) и GenABEL, Genetics программного обеспечения R-project (www.r-project.org). Проверку на нормальность распределения изучаемых признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Соответствие частот генотипов *TAS1R2* rs4920566 равновесию Харди-Вайнберга (HWE) оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. В этом случае и при использовании других критериев нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$. Связь аллелей *TAS1R2* rs4920566 со способностью к различию вкуса четырех сахаров изучали с помощью логистической регрессии (функция «glm» программы R). В качестве базовой модели исследовали аддитивную модель наследования признака, при которой гомозигота по аллелю G была закодирована как «2», гетерозигота — «1», а гомозигота по референсному аллелю A — «0». Для количественных признаков (порог чувствительности к сахарозе, рейтинг симпатий продуктов со сладким вкусом) рассчитывали медиану (Me) и пределы вариаций (первый и третий квартили, Q25–Q75). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних количественных признаков осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни и H-критерия Краскела-Уоллиса (ANOVA) для независимых групп. Ко всем экспериментально установленным значениям p применяли статистическую коррекцию по Бонферрони. Результаты обсуждали при $0,05 \leq p \leq 0,1$.

Этическая экспертиза

Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ИЭЧ СО РАН (протокол №57 от 05.03.2019 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 136 студентов, средний возраст которых составил $20,8 \pm 4,8$ (SD) года. Распределение по полу было следующим: 26 (19,1%) юношей и 110 (80,9%) девушек. На момент тестирования все обследуемые лица были условно здоровы и не имели патологии, связанной с сахарным диабетом, ожирением (индекс массы тела не превышал 25,0 кг/м², окружность талии для юношей была в пределах 90 см, а для девушек — 80 см), а также со стороны сердечно-сосудистой системы. Наци-

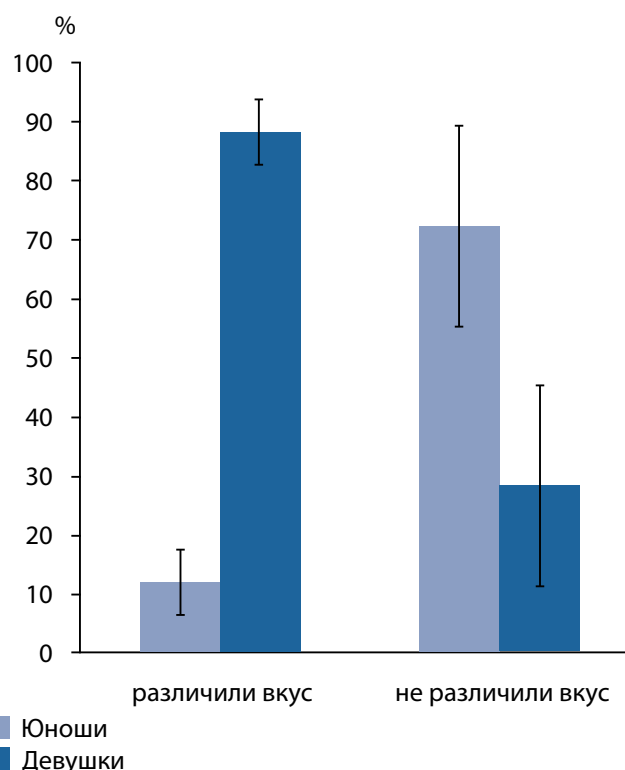


Рисунок 1. Диаграмма распределения (%) студентов в зависимости от пола и способности различать вкус четырех сахаров.

Figure 1. Graph of the distribution (%) of students according to gender and ability to distinguish the taste of four sugars.

ональный состав студентов был следующим: 123 (90,4%) студента принадлежали к русской этнической группе, а 13 (9,6%) — к народностям, имеющим азиатское происхождение (алтайцы, тувинцы, таджики и киргизы).

Основные результаты исследования

Типирование OH3 гена *TAS1R2* g.18853330 A>G (rs4920566) показало, что наблюдаемые частоты генотипов rs4920566 *TAS1R2* были сопоставимыми с ожидаемыми частотами в соответствии с законом Харди-Вайнберга ($p=0,37$, данные не показаны).

Оценка порога чувствительности сладкого вкуса.

Вкусовую чувствительность студентов к сахарам оценивали в двух дегустационных тестах, где определяли способность различать вкус четырех природных сахаров и пороговую чувствительность к сладкому вкусу. Сахара обладают неодинаковой сладостью [14]. Согласно шкале интенсивности сладости разных сахаров, верным было следующее расположение растворов относительно сахарозы: мальтоза → глюкоза → сахароза → фруктоза. Большинство студентов (83%) ощутили разницу во вкусе дегустируемых растворов сахаров и верно расположили их в порядке увеличения сладости, 17% студентов не смогли различить вкус. Как выяснилось, юноши чаще, чем девушки, не могли различить вкус четырех растворов сахаров (72% против 28%) (рис. 1).

Логистический регрессионный анализ показал, что пол студентов был значимым фактором, влияющим на восприятие вкуса сладости сахаров ($\beta=-2,93$ (0,99); $p=0,003$). Распределение частот генотипов rs4920566 гена *TAS1R2* в подгруппах студентов, отличивших

Таблица 1. Связь генетического и полового факторов с порогом вкусовой чувствительности к сахарозе у студентов

Фактор	Порог чувствительности к сахарозе (концентрация сахарозы, ммоль/л) Me [Q25–Q75]	p	
Полиморфизм rs4920566 гена <i>TAS1R2</i> (n=79)			
A/A	16,0 [16,0–16,0]	AA vs AG 0,442	
A/G	16,0 [8,0–16,0]	GG vs AG 0,409	
G/G	16,0 [8,0–31,0]	AA vs GG 0,726	
Пол			
юноши (n=14)	16,0 [8,0–31,0]	0,107	
девушки (n=65)	16,0 [8,0–16,0]		
Влияние двух факторов на порог чувствительности к сахарозе			
Полиморфизм rs4920566 гена <i>TAS1R2</i>	юноши	девушки	p
A/A	23,0 [16,0–31,0]	16,0 [12,0–16,0]	0,066
A/G	16,0 [8,0–31,0]	16,0 [8,0–16,0]	0,002 (0,010*)
G/G	8,0 [8,0–8,0]	16,0 [16,0–31,0]	0,066
аллель A (A/A+A/G)	16,0 [16,0–31,0]	16,0 [8,0–16,0]	0,0004 (0,002*)
аллель G (G/G+A/G)	16,0 [8,0–31,0]	16,0 [8,0–16,0]	0,263
p	AA vs AG 0,865	AA vs AG 0,209	-
	GG vs AG 0,039 (0,117)	GG vs AG 0,013 (0,039**)	
	AA vs GG 0,130	AA vs GG 0,042 (0,126)	

Примечание: Me — медиана, [Q25–Q75] — квартильный размах, критерий оценки p — U-критерий Манна-Уитни, в скобках значения после поправки Бонферрони: * — количество сравнений равно 5; ** — количество сравнений равно 3.

и не отличивших вкус четырех сахаров, было равновесным (данные не показаны, $p=0,631$, аддитивная модель), в том числе с учетом поправки на пол ($p=0,337$).

Обнаружено, что отдельно факторы полиморфизма rs4920566 гена *TAS1R2* и пол значимо не влияли на ПЧ к сахарозе у студентов (табл. 1).

В то же время оказалось, что оба фактора могут взаимодействовать друг с другом. Сопоставление значений медиан ПЧ к сладкому вкусу при одном и том же генотипе *TAS1R2* у юношей и девушек выявило статистически значимую связь только для генотипа A/G (16,0 [16,0–31,0] против 16,0 [8,0–16,0] ммоль/л; $p_{\text{cor}}=0,010$), но не для генотипов A/A и G/G. Несмотря на одинаковые медианы ПЧ к сладкому вкусу у юношей и девушек с генотипом A/G, диапазон ПЧ у девушек был сдвинут в сторону более низких концентраций сахарозы и соответствовал высокой чувствительности к сладкому вкусу, чем у юношей (табл. 1). Такая же картина наблюдалась в случае носительства аллеля A rs4920566 гена *TAS1R2* (генотипы A/A+A/G). Обнаружено, что вариационный ряд значений ПЧ к сахарозе у девушек с аллелем A был значимо более низким по сравнению с юношами (16,0 [16,0–31,0] против 16,0 [8,0–16,0] ммоль/л; $p_{\text{cor}}=0,002$). Вариационные ряды ПЧ к сладкому вкусу у юношей и девушек — носителей аллеля G (генотипы G/G+A/G) *TAS1R2* значимо не отличались ($p=0,263$).

Сравнение вариационных рядов значений ПЧ к сахарозе в зависимости от генотипа гена *TAS1R2* отдельно в подгруппах юношей и девушек не выявило каких-либо значимых различий между ними, за исключением генотипа G/G *TAS1R2* в подгруппе девушек (табл. 1). Оказалось, что у девушек с генотипом G/G *TAS1R2* диапазон ПЧ к сладкому вкусу сдвинут в сторону более высоких концентраций сахарозы по сравнению с девушками

с генотипом A/G (16,0 [16,0–31,0] против 16,0 [8,0–16,0] ммоль/л; $p_{\text{cor}}=0,039$) и связан с низкой чувствительностью к сладкому вкусу.

Оценка пищевого предпочтения сладких продуктов. Поскольку полиморфизм гена *TAS1R2* rs4920566 связан с чувствительностью студентов к сладкому вкусу, предположили, что он может влиять на пищевое предпочтение продуктов со сладким вкусом. С помощью теста Краскела–Уоллиса проверяли гипотезу о случайности связи между генотипами rs4920566 гена *TAS1R2* и рейтингом симпатий категорий продуктов со сладким вкусом. Различия между группами считали значимыми, если после введения поправки на множественность сравнений значение p было $\leq 0,002$. Данные представлены в таблице 2.

Как выяснилось, ОНЗ rs4920566 гена *TAS1R2* не связана с выбором сладостей у студентов. Экспериментально рассчитанные значения уровня статистической значимости критерия Краскела–Уоллиса для рейтинга симпатий разных категорий сладких продуктов соответствовали неравенству $p \geq 0,002$. Полученные результаты не позволили отвергнуть нулевую гипотезу и сделать вывод о том, что рейтинг симпатий для сладких продуктов может отличаться у студентов с генотипами A/A, A/G и G/G гена *TAS1R2* (табл. 2). Подобные результаты были получены и в подгруппах юношей и девушек (данные не показаны).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

Распределение частот генотипов rs4920566 гена *TAS1R2* значительно варьирует у людей разных этносов (табл. 3).

Таблица 2. Связь полиморфизма rs4920566 гена *TAS1R2* с рейтингом симпатий продуктов со сладким вкусом у студентов

Категория сладких продуктов	Калорийность*, ккал/100 г	Содержание углеводов*, %/100 г	<i>TAS1R2</i>			<i>TAS1R2</i> H (df=2, N=136); p
			A/A**	A/G**	G/G**	
Мед	328,0	83,3	1933,5	4831,0	2551,5	1,27; 0,528
Сухофрукты	300,0	70,5	1754,5	4720,0	2841,5	6,96; 0,030 [#]
Кондитерские изделия и сладости	336,0	63,1	1849,5	5129,0	2337,5	0,57; 0,751
Фруктовые батончики [#]	255,2	85,5	1824,5	5152,5	2339,0	0,80; 0,66
Варенье/джем*	285,0	74,0	1953,0	4972,5	2390,5	0,13; 0,948
Шоколад	550,0	57,6	1802,0	5163,0	2351,0	1,01; 0,601
Фруктово-ягодные соки/нектары	70,0	16,3	1844,0	4990,5	2481,5	0,91; 0,633
Газированные напитки	38,0	17,4	1722,5	5243,0	2350,5	2,10; 0,349
Негазированные напитки	28,0	6,8	2109,0	4914,0	2293,0	0,43; 0,807

Примечание: * — показатели приведены, исходя из значений для наиболее сладкого продукта в категории [15]; ** — сумма рангов рейтинга симпатий сладких продуктов; H — значения критерия Краскела-Уоллиса; N — количество наблюдений; df — число степеней свободы; p — уровень статистической значимости; [#] — критическим уровнем значимости считали значение 0,002 после проведения коррекции на множественность сравнений (количество статистических тестов равно 27).

Таблица 3. Распределение частот генотипов rs4920566 *TAS1R2* у людей разных этносов

Популяция/источник	<i>TAS1R2</i> rs4920566			n	X ² ; d(f)=2	p
	A/A	A/G	G/G			
Россия (настоящее исследование)	29 (0,213) [#]	73 (0,537)	34 (0,250)	136	-	-
Канада [9]	34 (0,383)	40 (0,449)	15 (0,168)	89	7,93	0,019
Италия [11]	401 (0,393)	456 (0,467)	164 (0,161)	1021	18,14	0,0001
Бразилия [16]	48 (0,253)	88 (0,463)	54 (0,284)	190	1,73	0,421
Казахстан [18]	85 (0,239)	181 (0,510)	89 (0,251)	355	0,43	0,807
Англия [17]	14 (0,225)	32 (0,516)	16 (0,258)	62	0,76	0,963
Чехия*	45 (0,455)	42 (0,424)	12 (0,121)	99	16,93	0,0002
Финляндия*	34 (0,343)	46 (0,465)	19 (0,192)	99	5,06	0,078
Великобритания (Англия и Шотландия)*	47 (0,516)	31 (0,341)	13 (0,143)	91	22,57	<0,0001
Испания*	42 (0,393)	52 (0,486)	13 (0,121)	107	12,00	0,002
Италия (провинция Таскана)*	41 (0,383)	53 (0,495)	13 (0,121)	107	11,31	0,003
Япония (Токио)*	20 (0,192)	44 (0,423)	40 (0,385)	104	5,15	0,076
Китай (дай, провинция Юньнань)*	13 (0,140)	44 (0,473)	36 (0,387)	93	5,46	0,065
Китай (Хань)*	18 (0,175)	41 (0,398)	44 (0,427)	103	8,44	0,014
Китай (южные Хань)	24 (0,229)	47 (0,448)	34 (0,324)	105	2,15	0,34
Вьетнам*	12 (0,121)	51 (0,515)	36 (0,364)	99	5,31	0,070
Бангладеш*	22 (0,256)	39 (0,453)	25 (0,291)	86	1,46	0,479
Пакистан*	16 (0,167)	48 (0,500)	32 (0,333)	96	2,14	0,341
Шри-ланкийские тамилы (Великобритания)*	20 (0,196)	54 (0,529)	28 (0,275)	102	0,22	0,894
Индусы (Великобритания)*	22 (0,216)	50 (0,490)	30 (0,294)	102	0,66	0,716
Провинция Пенджаб (Пакистан)*	16 (0,167)	48 (0,500)	32 (0,333)	96	2,14	0,341
Колумбия*	43 (0,457)	41 (0,436)	10 (0,106)	94	17,71	0,0001
США (Калифорния, мексиканцы)*	29 (0,453)	28 (0,438)	7 (0,109)	64	13,68	0,001
Перу*	46 (0,541)	33 (0,388)	6 (0,071)	85	28,28	<0,0001
Пуэрто-Рико*	29 (0,279)	50 (0,481)	25 (0,240)	104	1,43	0,488
Барбадос*	5 (0,052)	33 (0,344)	58 (0,604)	96	32,36	<0,0001
Нигерия*	4 (0,040)	31 (0,313)	64 (0,646)	99	40,25	<0,0001
Гамбия*	4 (0,035)	37 (0,327)	72 (0,637)	113	42,58	<0,0001
Кения*	3 (0,030)	29 (0,293)	67 (0,677)	99	46,20	<0,0001
Сьерра-Леоне*	1 (0,012)	24 (0,282)	60 (0,706)	85	48,91	<0,0001

Примечание: * — данные проекта 1000 геномов (база данных Ensembl) [19]; [#] — в скобках представлена частота встречаемости генотипа; критерий сравнения — хи-квадрат Пирсона.

Мы сопоставили собственные результаты с результатами других исследований (данные литературы и проекта «1000 Геномов»). Обнаружены значимые отличия ($p < 0,05$) в частотах встречаемости генотипов rs4920566 гена *TAS1R2* у обследуемых нами студентов и представителей отдельных этнических групп. Как оказалось, в пределах популяций, имеющих европейское происхождение, наблюдаются вариации в частотах аллелей и генотипов rs4920566 *TAS1R2*. Возможно, есть неучтенные особенности при формировании выборов, влияющие на их распределение.

Сопоставление с другими публикациями

Наше исследование показало, что полиморфизм rs4920566 гена *TAS1R2* не влиял на чувствительность к сладости четырех растворов сахаров у студентов, тогда как половой фактор являлся значимым при оценке сладости. Девушки лучше чувствовали разницу во вкусе четырех сахаров и правильно идентифицировали дегустируемые растворы, в то время как юноши чаще ошибались в оценке сладости.

По данным литературы, женщины лучше идентифицируют сладкие растворы и чаще являются «супердегустаторами» по сравнению с мужчинами [13]. Поэтому предположили, что оба фактора, пол и rs4920566 полиморфизм гена *TAS1R2*, могут влиять на ПЧ к сладкому вкусу у студентов.

Аллель А ($p = 0,002$) и генотип А/Г ($p = 0,010$) *TAS1R2* были связаны с разным диапазоном ПЧ к сахарозе у юношей и девушек. Девушки с аллелем А и генотипом А/Г *TAS1R2* имели более низкий вариационный ряд ПЧ к сахарозе и, соответственно, более высокую чувствительность к сладкому вкусу по сравнению с юношами. Ассоциация генотипа А/Г *TAS1R2* с повышенной чувствительностью к сладкому вкусу у девушек может объясняться небольшим количеством обследуемых студентов, в результате чего ассоциации гомозиготных генотипов А/А и Г/Г не достигали статистической значимости ($p = 0,066$). В то же время отдельно в подгруппе девушек генотип Г/Г был ассоциирован с высоким диапазоном ПЧ к сахарозе и, соответственно, с низкой чувствительностью к сладкому вкусу.

Вкусовая чувствительность играет важную роль в пищевых привычках и энергетическом балансе организма. Предполагается, что люди с искаженной или пониженной вкусовой чувствительностью чаще предпочитают продукты, вызывающие большую стимуляцию вкуса и соматосенсорной системы, что ведет к неправильному питанию и, как следствие, метаболическому синдрому [20]. Можно было ожидать, что девушки с генотипом Г/Г *TAS1R2* являются «сладкоежками» и чаще могут отдавать предпочтение сладким продуктам, чем девушки с генотипами А/А и А/Г. Поэтому мы не исключили вероятность связи ОНЗ rs4920566 гена *TAS1R2* с выбором сладких продуктов. Как выяснилось, связь ОНЗ rs4920566 гена *TAS1R2* с выбором девяти категорий сладких продуктов у обследуемых лиц отсутствовала. По-видимому, этот полиморфизм гена *TAS1R2* не вносит какого-либо эффекта в стимуляцию вкуса сладкой пищи у людей. Вероятно, ОНЗ rs4920566 гена *TAS1R2* не является информативной для оценки пищевых предпочтений сладких продуктов у людей. Наше предположение согласуется с данными

литературы. В литературе отсутствует связь между ОНЗ rs4920566 *TAS1R2*, употреблением сладкой пищи и развитием болезни (избыточный вес [9, 11], сахарный диабет II типа [12], кариес [16, 21]). В то же время корреляции ОНЗ rs4920566 *TAS1R2* с чувствительностью к сладкому вкусу у девушек и с чувствительностью людей к вкусу низкокалорийного подсластителя ребаудиозид А (стевию) и симпатии к продуктам с содержанием стевию [17] дают основание полагать, что эта ОНЗ может быть связана с механизмами нейротрансдукции сладкого вкусового сигнала.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования было небольшое количество юношей, поскольку по сравнению с девушками юноши менее озабочены вопросами своей фигуры и неохотно откликались на участие в исследовании. Кроме того, не была учтена связь полиморфизма rs4920566 *TAS1R2* с чувствительностью людей к другим сладким стимулам (аминокислотам, подсластителям), в том числе при патологии, поэтому требуется продолжение исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пол студентов, но не полиморфизм rs4920566 гена *TAS1R2*, являлся основным фактором при оценке сладости четырех растворов сахаров. Девушки лучше идентифицировали разницу во вкусе четырех сахаров, чем юноши. В то же время пол и ОНЗ rs4920566 совместно могут влиять на ПЧ к сахарозе. Девушки с аллелем А и генотипом А/Г *TAS1R2* имели более высокую чувствительность к сладкому вкусу по сравнению с юношами. Генотип Г/Г у девушек значимо ассоциирован с низкой чувствительностью к сладкому вкусу. ОНЗ rs4920566 гена *TAS1R2* значимо не влияла на выбор сладких продуктов у обследуемых студентов. Собственные результаты и данные литературы позволяют полагать, что этот полиморфизм гена *TAS1R2* не может быть информативным маркером для диагностики метаболических состояний, ассоциированных с потреблением высококалорийной сладкой пищи. Вероятно, полиморфизм rs4920566 гена *TAS1R2* может быть связан с механизмами нейротрансдукции сладкого вкусового сигнала. Наши результаты могут быть полезными в понимании молекулярных механизмов метаболического синдрома у людей. Исследование и характеристика генетических факторов, предрасполагающих к определенным сладким вкусовым стимулам, может стать инструментом адаптации моделей питания для поощрения здоровых пищевых привычек.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена с привлечением средств ФИЦ УУХ СО РАН и кафедры бионанотехнологии КемГУ.

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

Участие авторов. Франк К.А. — получение и интерпретация результатов, написание статьи; Гордеева Л.А. — концепция исследования, написание статьи; Воронина Е.Н. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи;

Величкович Н.С. — существенный вклад в дизайн исследования и его проведение; Соколова Е.А. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Поленок Е.Г. — получение и интерпретация результатов, написание статьи; Мун С.А. — получение и интерпретация результатов; Тамарзина Т.В. — концепция и дизайн исследования. Все авторы одобрили финальную

версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают слова благодарности всем студентам, принявшим участие в исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Spence C. Comfort food: A review. *Int J Gastron Food Sci.* 2017;9(4):105-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgfs.2017.07.001>
2. Wilk K, Korytek W, Pelczyńska M, et al. The effect of artificial sweeteners use on sweet taste perception and weight loss efficacy: A review. *Nutrients.* 2022;14(6):1261. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14061261>
3. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Мачнева Е.Б., Касьянова А.Н. Физиология вкусового восприятия: роль генетических и средовых факторов в формировании вкусовых предпочтений // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2018. — Т. 63. — №4. — С. 23-29. [Zakharova IN, Dmitriyeva YuA, Machneva EB, Kasyanova AN. Physiology of taste perception: the role of genetic and environmental factors in the formation of taste preferences. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2018;63(4):23-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-23-29>
4. Chamoun E, Mutch DM, Allen-Vercos E, et al. A review of the associations between single nucleotide polymorphisms in taste receptors, eating behaviors, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(2):194-207. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1152229>
5. Колесников С.С., Быстрова М.Ф. Молекулярные и клеточные механизмы вкуса // *Биологические мембраны.* — 2018. — Т. 35. — №6. — С. 409-423. [Kolesnikov SS, Bystrova MF. Molecular and Cellular Mechanisms of Taste. *Biologicheskie membrany.* 2018;35(6):409-423. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1134/S0233475518060063>
6. Treesukosol Y, Smith KR, Spector AC. The functional role of the T1R family of receptors in sweet taste and feeding. *Physiol Behav.* 2011;105(1):14-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.02.030>
7. Гиляров Д.А., Сахарова Т.А., Буздин А.А. Молекулярные рецепторы вкусовых веществ // *Биоорганическая химия.* — 2009. — Т. 35. — №1. — С. 5-14. [Giljarov DA, Sakharova TA, Buzdin AA. Molecular receptors of taste agents. *Bioorganic chemistry.* 2009;35(1):5-14 (In Russ.)].
8. Bachmanov AA, Bosak NP, Floriano WB, et al. Genetics of sweet taste preferences. *Flavour Fragr J.* 2011;26(4):286-294. doi: <https://doi.org/10.1002/ffj.2074>
9. Dias AG, Eny KM, Cockburn M, et al. Variation in the TAS1R2 gene, sweet taste perception and intake of sugars. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2015;8(2):81-90. doi: <https://doi.org/10.1159/000430886>
10. Carrai M, Campa D, Vodicka P, et al. Association between taste receptor (TAS) genes and the perception of wine characteristics. *Sci Rep.* 2017;7(1):9239. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08946-3>
11. Farinella R, Erbi I, Bedini A, et al. Polymorphic variants in Sweet and Umami taste receptor genes and birthweight. *Sci Rep.* 2021;11(1):4971. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84491-4>
12. Dotson CD, Zhang L, Xu H, et al. Bitter taste receptors influence glucose homeostasis. *PLoS One.* 2008;3(12):e3974. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003974>
13. Spence C. Do men and women really live in different taste worlds? *Food Qual Prefer.* 2019;73:38-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2018.12.002>
14. Гудман М., Морхауз Ф. *Органические молекулы в действии* — М.: Мир; 1977. 336 с. [Gudman M, Morhauf F. *Organicheskie molekuly v dejstvii.* Moscow: Mir; 1977. 336 p. (In Russ.)].
15. *Химический состав российских пищевых продуктов: Справочник* / Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна — М.: ДеЛи принт; 2002. 236 с. [Himicheskij sostav rossijskih pishhevyh produktov: Spravochnik. Ed by IM. Skurikhina, VA. Tutel'jana. Moscow: DeLi print; 2002. 236 p. (In Russ.)].
16. Arid J, Antunes LAA, Koch LFA, et al. Association of taste receptor gene polymorphisms with dental caries. *Braz Oral Res.* 2020;34:e055. doi: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0055>
17. Methven L, Ellis L, Kavaliauskaite G. Investigating perception and liking of non-nutritive sweeteners in individuals representing different taste receptor genotypes. In: 15th Weurman Flavour Research Symposium, 18-22 September 2017, Graz, Austria, P. 193-198; 2018. doi: <https://doi.org/10.3217/978-3-85125-593-5-42>. Available at: <http://centaur.reading.ac.uk/74805/> Accessed August 4, 2022.
18. Sikhayeva N, Talzhanov Y, Dzhamukanov Z, et al. Genetic variations of nutrition related genes and food preferences in the kazakhs of Kazakhstan. *Eurasian J Appl Biotechnol.* 2021;4(1):17-32. doi: <https://doi.org/10.11134/btp.4.2021.2>
19. Ensembl [Internet]. EMBL-EBI: European Molecular Biology Laboratory (EU) and The Wellcome Trust Sanger Institute (GB); 2022. - Human (GRCh38.p13) [Cited 2022 Aug 4]; Available from: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index
20. Cattaneo C, Riso P, Laureati M, et al. Exploring Associations between Interindividual Differences in Taste Perception, Oral Microbiota Composition, and Reported Food Intake. *Nutrients.* 2019;11(5):1167. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11051167>
21. Wendell S, Wang X, Brown M, et al. Taste genes associated with dental caries. *J Dent Res.* 2010;89(11):1198-1202. doi: <https://doi.org/10.1177/0022034510381502>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Гордеева Людмила Александровна**, к.б.н. [Lyudmila A. Gordeeva, PhD in biology], адрес: Россия, 650065, Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10 [address: Leningradsky avenue, 10, 650065, Kemerovo, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5870-7584>; Researcher ID: R-2781-2016; Scopus Author ID: 14052058500; eLibrary SPIN: 6662-4616; e-mail: gorsib@rambler.ru

Франк Ксения Андреевна [Ksenia A. Frank]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9909-119X>; e-mail: kuzmina-k-a@yandex.ru

Воронина Елена Николаевна, к.б.н. [Elena N. Voronina, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3405-6980>; eLibrary SPIN: 5290-4032; e-mail: voronina_l@mail.ru

Величкович Наталия Сергеевна, к.т.н. [Natalia S. Velichkovich, PhD in technology], eLibrary SPIN: 7206-4059; e-mail: velichkovich@yandex.ru

Соколова Екатерина Алексеевна, к.б.н. [Ekaterina A. Sokolova, PhD in biology], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4852-5661>; e-mail: sokolovaea2608@gmail.ru

Поленок Елена Геннадьевна, к.фарм.н. [Elena G. Polenok, PhD in pharmaceutical sciences], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-2340>; eLibrary SPIN: 3925-0185; e-mail: egpolenok@mail.ru

Мун Стелла Андреевна, к.м.н. [Stella A. Mun, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5530-3469>;

eLibrary SPIN: 5579-8939; Author ID: 142205; e-mail: stellamun@yandex.ru

Тамарзина Татьяна Владиславовна [Tatiana V. Tamarzina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8816-5579>;

e-mail: tamarzina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Франк К.А., Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Величкович Н.С., Соколова Е.А., Поленок Е.Г., Мун С.А., Тамарзина Т.В. Изучение связи между полиморфизмом rs4920566 гена рецептора сладкого вкуса (*TAS1R2*), чувствительностью к сахарам и пищевым предпочтением сладких продуктов // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 369-377. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12908>

TO CITE THIS ARTICLE:

Frank KA, Gordeeva LA, Voronina EN, Velichkovich NS, Sokolova EA, Polenok EG, Mun SA, Tamarzina TV. Study of relationships between taste receptor gene (*TAS1R2*) polymorphism rs4920566 and sugar sensitivity and food preference of sweet products. *Obesity and metabolism*. 2022;19(4):369-377. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12908>