

Вкусовые рецепторы к горькому вкусу в сыворотке крови при бронхиальной астме (гипотеза)

В.Н.Минеев, В.И.Трофимов, М.А.Нёма, А.А.Кузикова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Информация об авторах

Минеев Валерий Николаевич — д. м. н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

Трофимов Василий Иванович — д. м. н., заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

Нёма Михаил Александрович — к. м. н., ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 333-85-67; e-mail: nyoma1@yandex.ru

Кузикова Анастасия Андреевна — студентка V курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (981) 987-05-27; e-mail: livikivi@yandex.ru

Резюме

К настоящему времени выявлена экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) в респираторной системе, однако во многом функция этих рецепторов пока остается неясной. **Целью** исследования явилось определение уровня вкусовых рецепторов TAS2R38 к горькому вкусу в сыворотке крови при различных вариантах бронхиальной астмы (БА). **Материалы и методы.** Обследованы больные БА ($n = 49$) и практически здоровые лица ($n = 33$). Диагноз устанавливался в соответствии с критериями и стандартами Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (The Global Initiative for Asthma (GINA), 2016). Уровень экспрессии TAS2R38 в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом согласно инструкции тест-системы фирмы Cloud-Clone Corp (США) в парных образцах при спектрофотометрии (длина волны 450 нм). **Результаты.** При оценке уровней рецепторов TAS2R38 в группе практически здоровых лиц выявляются достоверные различия между мужчинами и женщинами, причем у женщин отмечаются наиболее высокие значения. При аллергической БА (АБА) у женщин выявлено достоверно меньшее значение (почти в 2 раза) уровней рецепторов TAS2R38 по сравнению с таковым у женщин контрольной группы. При неаллергической БА (НАБА) существенных различий по уровням рецепторов TAS2R38 по сравнению с группами практически здоровых лиц и АБА ни у мужчин, ни у женщин не найдено. Выявлены корреляционные связи между уровнями рецепторов TAS2R38 в сыворотке крови и форменными элементами крови (% в лейкограмме): положительные корреляции — с лимфоцитами, моноцитами и отрицательные — с нейтрофилами. Выявлена достоверная положительная корреляционная зависимость уровней TAS2R38 с количеством клеток реснитчатого эпителия в мокроте, причем только при НАБА. У женщин с БА выявлены связи уровней рецепторов TAS2R38 и некоторыми инфекционными заболеваниями органов (фарингитом, тонзиллитом), которые входят в структуру верхних дыхательных путей и имеют вкусовые рецепторы к горькому вкусу. С уровнем рецепторов TAS2R38 отрицательно коррелируют такие функциональные показатели, как пиковая объемная скорость вдоха и максимальная объемная скорость на уровне 50 % выдоха форсированной жизненной емкости легких. **Заключение.** Высказана гипотеза о том, что растворимые (в сыворотке крови) вкусовые рецепторы к горькому вкусу TAS2R38 при БА, по-видимому, могут принимать участие в качестве негативных регуляторов процессов, которые при этом заболевании вовлечены в развитие воспаления и связаны с древнейшей защитной сенсорной системой — вкусовой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, вкусовые рецепторы, рецепторы к горькому вкусу, TAS2R38, сыворотка крови, реснитчатый эпителий, верхние дыхательные пути, фарингит, тонзиллит.

Для цитирования: Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу в сыворотке крови при бронхиальной астме (гипотеза). *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 567–572. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572

Bitter taste receptors in serum of patients with asthma (a hypothesis)

Valeriy N. Mineev, Vasily I. Trofimov, Mikhail A. Nyoma, Anastasiya A. Kuzikova

Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6/8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

Author information

Valeriy N. Mineev, Doctor of Medicine, Professor, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

Mikhail A. Nyoma, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (904) 333-85-67; e-mail: nyoma1@yandex.ru

Anastasiya A. Kuzikova, the 5th year student, Therapeutic Faculty, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (981) 987-05-27; e-mail: livikivi@yandex.ru

Abstract

Recently, bitter taste receptor (TAS2R) expression has been found in the respiratory system, but function of these receptors is largely unknown. **The aim** of our study was to assess serum concentration of TAS2R38 bitter taste receptors in patients with asthma. **Methods.** We examined 49 patients with asthma and 33 healthy individuals. Asthma was diagnosed according to GINA, 2016. Bitter taste receptor (TAS2R) expression was measured in paired samples using the immunoenzyme analysis. **Results.** Bitter taste receptor (TAS2R) expression levels significantly differed between healthy males and healthy females with the highest values in females. Bitter taste receptor (TAS2R) expression level was twice lower in female patients with atopic asthma compared to the healthy females. This parameter did not differ significantly between both males and females with non-atopic asthma compared to controls and to atopic asthma patients. Serum concentration of TAS2R38 bitter taste receptors was related to blood cell counts (lymphocytes, monocytes, neutrophils). In patients with non-atopic asthma, serum concentration of TAS2R38 bitter taste receptors was related to sputum count of ciliated cells. TAS2R38 receptor concentration was also related to some infectious upper airway diseases (pharyngitis, tonsillitis) in females with atopic asthma. Lung function parameters (peak expiratory flow and the maximal expiratory flow at 50% of the forced vital capacity) were inversely related to TAS2R38 receptor concentration. **Conclusion.** We suppose that soluble serum TAS2R38 bitter taste receptors could probably act as negative regulators and contribute to the inflammation in asthma.

Key words: bronchial asthma, taste receptors, bitter taste receptors, TAS2R38, blood serum, ciliated epithelium, upper airways, pharyngitis, tonsillitis.

For citation: Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. Bitter taste receptors in serum of patients with asthma (a hypothesis). *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 567–572 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572

В последние годы появились данные о том, что экспрессия некоторых вкусовых рецепторов к горькому вкусу представлена в респираторной системе (в частности, на гладкомышечных клетках бронхов человека), показавшиеся самим авторам [1] неожиданными.

К настоящему времени описана также экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу на эпителиальных клетках легких, а также на лимфоцитах, макрофагах, тучных и других клетках, что указывает на участие этих рецепторов в мышечной релаксации и ингибировании продукции медиаторов воспаления в частности [2, 3].

Во многом функция этих рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) пока остается неясной, хотя, по мнению S.B.Liggett [4], выявленные свойства TAS2R (опосредуют бронходилатацию), сопряженных с G-белками, позволяют создать новый класс бронходилататоров, более мощных, чем β_2 -агонисты для лечения бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких.

К настоящему времени описано 25 (по данным [5] – 29) субтипов рецепторов TAS2R [6]. На гладких мышцах бронхов человека наиболее выражена экспрессия 3 субтипов рецептора TAS2R (TAS2R10, TAS2R14 и TAS2R31 – числовые обозначения по новой номенклатуре соответствующих генов (<http://www.genenames.org>)).

Интересно, что плотность каждого из упомянутых доминирующих рецепторов на гладких мышцах человека выше приблизительно в 4 раза по сравнению с таковой β_2 -адренорецепторов и каждый из них способен вызывать релаксацию гладких мышц бронхов [7].

Целью исследования явилось определение уровня вкусовых рецепторов к горькому вкусу TAS2R38 в сыворотке крови при различных вариантах БА.

Материалы и методы

Обследованы больные БА ($n = 49$) и практически здоровые лица ($n = 33$). Диагноз устанавливался в соответствии с критериями и стандартами Глобальной

стратегии лечения и профилактики БА (*The Global Initiative for Asthma* (GINA), 2016). Все обследованные больные БА находились в клинике кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проводилось комплексное клинко-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общеклинические методы, цитологический и бактериологический анализы мокроты, а также аллергологическое исследование и исследование функции внешнего дыхания (ФВД).

Уровень экспрессии TAS2R38 в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом согласно инструкции тест-системы фирмы *Cloud-Clone Corp* (США) в парных образцах при спектрофотометрии (длина волны 450 нм) с построением калибровочной кривой «от точки к точке».

Результаты и обсуждение

В таблице представлены данные о содержании рецепторов к горькому вкусу в плазме крови у обследованных больных.

Показано (см. таблицу), что уровень вкусовых рецепторов TAS2R38 при обоих вариантах БА не отличается от такового у практически здоровых лиц, хотя при АБА наблюдается некоторая тенденция к его снижению.

При оценке уровня рецепторов TAS2R38 в группе практически здоровых лиц в зависимости от пола выявляются достоверные различия между мужчинами и женщинами, причем у женщин отмечаются наиболее высокие его значения.

Выявленный более высокий уровень рецепторов к горькому вкусу TAS2R38 у практически здоровых женщин, несомненно, отражает известный факт наиболее высокой вкусовой чувствительности у женщин по сравнению с мужчинами.

Таблица

Уровень вкусовых рецепторов TAS2R38 в сыворотке крови при бронхиальной астме; нг / мл

Table

TAS2R38 taste receptor level in the blood sera in asthma, ng / mL

Группа		Уровень вкусовых рецепторов TAS2R38				
		все обследованные	мужчины (I)	p	женщины (II)	p
1-я	Практически здоровые	11,01 ± 1,83 n = 33	5,76 ± 2,70 n = 10	p ₁₋₂ = 0,06 p ₁₋₂ = 0,06	13,30 ± 2,22 n = 23	p _{1-II} = 0,04
2-я	АБА	9,19 ± 1,47 n = 30	13,19 ± 2,66 n = 9	p ₁₋₂ = 0,06 p ₁₋₂ = 0,06	7,47 ± 1,66 n = 21	p ₁₋₂ = 0,04 p _{1-II} = 0,07
3-я	НАБА	11,45 ± 1,97 n = 19	10,23 ± 4,80 n = 4	p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05	11,78 ± 2,22 n = 15	p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05 p _{1-II} > 0,05

Примечание: АБА – аллергическая бронхиальная астма; НАБА – неаллергическая бронхиальная астма.

Интересные и важные результаты получены при анализе изменений уровней рецепторов TAS2R38 отдельно у мужчин и женщин при аллергической БА (АБА) по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц. Так, при АБА у женщин выявлено наименьшее значение уровня рецепторов TAS2R38 – почти в 2 раза меньше, чем у женщин контрольной группы.

С другой стороны, любопытно, что у мужчин при АБА, наоборот, значения уровней рецепторов TAS2R38 более чем в 2 раза превышают таковые у мужчин контрольной группы.

Подчеркивается, что значимых корреляционных связей между показателями уровней рецепторов TAS2R38 и возрастом ни в одной из исследуемых групп не выявлено.

При НАБА существенных различий по уровням рецепторов TAS2R38 по сравнению с группами практически здоровых лиц и АБА ни у мужчин, ни у женщин не установлено.

При проведении корреляционного анализа выявлен ряд важных, значимых связей между уровнями рецепторов TAS2R38 в сыворотке крови и форменными элементами крови (% в лейкограмме) – с лимфоцитами ($r = 0,344$; $p = 0,04$; $n = 19$), моноцитами ($r = 0,586$; $p = 0,001$; $n = 19$) и нейтрофилами ($r = -0,406$; $p = 0,01$; $n = 19$). Эти данные могут указывать на возможный источник изучаемых рецепторов в сыворотке крови у пациентов. Известно, что именно рецептор TAS2R38 обнаружен на мембранах моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови [8].

Обнаружение в сыворотке крови больных БА рецепторов TAS2R38 вполне естественно ставит вопрос о механизмах, путях их появления в свободном, не связанном с мембраной, состоянии. Обсуждение этого вопроса допустимо с различных позиций. Один из возможных подходов к обсуждению – это рассмотрение вопроса с точки зрения концепции о т. н. растворимых рецепторах и их роли в патологии человека [9]. Данная концепция сама по себе представляет огромный интерес как с теоретической, так и практической стороны и рассмотрена в ряде обзоров [9–11].

Согласно концепции, можно предположить, что образование растворимого рецептора TAS2R38, возможно, связано с шеддингом экстрамембранной части этого рецептора за счет ограниченного протеолиза с участием металлопротеиназы ADAM (*A Disintegrin And Metalloproteinase*; классифицируются как шеддазы), как это описано в частности для образования ряда гормонов, цитокинов и хемокинов [9–11]. Важно, что вслед за шеддингом экстрамембранной части рецепторов наблюдается т. н. регулируемый интрамембранный протеолиз, который приводит к высвобождению внутриклеточных фрагментов рецептора, принимающих участие в модуляции сигнальных путей [10].

Подчеркнем, что по данным [11], активность такой металлопротеиназы, как ADAM17, может регулироваться лигандами рецепторов, сопряженных с G-белком (рецепторы к горькому вкусу TAS2R сопряжены с G-белком).

Несмотря на существование указанного механизма образования растворимых рецепторов с участием шеддаз, в литературе отсутствуют данные о подобном механизме для вкусовых рецепторов TAS2R, хотя исключить его полностью нельзя.

Еще один возможный механизм появления свободных (растворимых) рецепторов TAS2R, в частности TAS2R38 в сыворотке крови больных БА, – это высвобождение их в процессе программируемой клеточной гибели (апоптоза). При этом активация апоптоза, в частности лимфоцитов [12], характерна для неаллергической БА (НАБА). Апоптозу, его активации при БА с последующим шеддингом в просвет бронхов подвергаются также клетки бронхиального эпителия, включая реснитчатые клетки [12–14].

Далее приводятся принципиально важные для понимания изучаемого вопроса результаты корреляционного анализа зависимости уровней TAS2R38 от количества тех структурных элементов, которые несут на своей мембране эти рецепторы, а именно – от количества клеток реснитчатого эпителия, выявляемых при цитологическом исследовании мокроты. Так, при проведении корреляционного анализа связи приведенных показателей значение коэффициента корреляции по Спирмену составило: при АБА –

$r = -0,091$ ($n = 5$; $p > 0,05$); при НАБА — $r = 0,614$ ($n = 11$; $p = 0,044$).

Таким образом, выявлена достоверная положительная корреляционная зависимость уровней TAS2R38, определяемых в сыворотке крови, и количеством клеток реснитчатого эпителия в мокроте, причем только при НАБА.

Можно предположить, что клетки реснитчатого эпителия, обнаруживаемые в мокроте и, несомненно, поврежденные, вносят определенный вклад в уровни свободных рецепторов TAS2R38, которые за счет известных механизмов трансбронхиального клиренса содержимого бронхов, включая макромолекулы [15], могут проходить через бронховаскулярный барьер, который, как известно [16], повреждается при БА, и таким образом попадать в кровоток.

Нельзя не упомянуть и о таком известном механизме образования растворимых рецепторов, как альтернативный сплайсинг мРНК [9], хотя необходимо отметить, что к настоящему времени все рассмотренные механизмы образования растворимых форм рецепторов вкуса, в т. ч. рецепторов TAS2R38, носят гипотетический характер.

Остается еще один вопрос: какова функция растворимой формы рецепторов TAS2R38 при БА? Что касается в целом функций растворимых форм различных рецепторов, цитокинов и хемокинов, то обсуждаются некоторые их функции (далеко не все известны), например способность нейтрализовать эффекты соответствующих агонистов, что препятствует их доступу к интактным мембранным рецепторам.

Учитывая, что рецепторы к горькому вкусу обнаружены на самых разных органах (уретре, мочевом пузыре, яичках, в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, щитовидной железе, головном мозге, в дыхательных путях и др.), предполагается, что эти рецепторы могут связывать горькие субстанции, секретируемые в частности патогенными бактериями или грибами [17].

Что касается дыхательных путей, то весьма интересна трактовка бронходилатирующего эффекта, который опосредуют TAS2R-рецепторы. По данным [1], функция этих рецепторов в легких в эволюционном аспекте — это защита бронхов при бронхите и пневмонии от воздействия микроорганизмов (в частности, грамотрицательных бактерий), синтезирующих ацилированные лактоны гомосерина (система коммуникации бактерий *quorum sensing* — «чувство кворума»), которые в свою очередь активируют TAS2R-рецепторы [1]. Предполагается, что именно таким образом обеспечивается защитная роль TAS2R-рецепторов в отношении предотвращения бронхообструкции, вызываемой грамотрицательными микроорганизмами [1]. Кстати, сам по себе феномен *quorum sensing* представляет несомненный научный и практический интерес, особенно при учете возможности воздействия на эту систему коммуникации бактерий аналогами ацилированных лактонов гомосерина и другими молекулами [18]. Данный аспект рассмотрен в ряде обзоров [18, 19].

Еще один важный аспект возможного участия специфических TAS2R, главным образом TAS2R38, в патогенезе БА — это их участие в патогенезе воспаления на уровне верхних дыхательных путей. Речь идет прежде всего о риносинусите, изучением роли TAS2R при котором занимаются многие исследователи [20–23]. Нет необходимости убеждать клинициста в неразрывной связи патологии верхних и нижних дыхательных путей, включая формирование и прогрессирование БА.

Аспекты указанной проблемы касаются таких направлений исследований, как участие TAS2R, главным образом TAS2R38, экспрессированного в эпителии верхних дыхательных путей, в мукоцилиарном клиренсе, выработке оксида азота, прямом антибактериальном эффекте, индивидуальной предрасположенности к респираторной инфекции [21]. Показано, что рецептор к горькому вкусу (фенилтиокарбамиду) TAS2R38 на подвижных назальных ресничках рассматривается в качестве независимого фактора риска для формирования риносинусита, для лечения которого требуется оперативное вмешательство [22].

При проведении корреляционного анализа у больных АБА женщин выявлены связи уровней рецепторов TAS2R38 с рядом клинических характеристик, в т. ч. наличием в анамнезе фарингита ($r = 0,681$; $p = 0,021$; $n = 11$) и фазой обострения тонзиллита ($r = 0,995$; $p = 0,005$; $n = 4$). Выявлены положительные корреляционные связи растворимых рецепторов TAS2R38 с наличием у больных инфекционных заболеваний органов, которые входят в структуру верхних дыхательных путей и имеют вкусовые рецепторы к горькому вкусу. Можно предположить, что если растворимые рецепторы TAS2R38 в сыворотке крови блокируют (наиболее вероятный эффект растворимых рецепторов) мембранные рецепторы TAS2R38, то это может лишать органы (слизистую оболочку и лимфоидную ткань глотки, миндалины) возможности защиты от инфекционного агента, как это постулируется при хроническом риносинусите [20–23].

Проведен также корреляционный анализ связи уровней рецепторов TAS2R38 и показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Выявлено, что с уровнем рецепторов TAS2R38 коррелируют только такие показатели, как пиковая объемная скорость вдоха ($r = -0,993$; $p = 0,007$; $n = 4$) и максимальная объемная скорость на уровне 50 % выдоха форсированной жизненной емкости легких ($r = -0,960$; $p = 0,040$; $n = 4$). Интересно, что оба показателя ФВД отражают проходимость дыхательных путей на уровне трахеи, крупных и средних бронхов, в которых реснитчатые клетки и соответственно вкусовые рецепторы представлены в большом количестве. Трактовка результатов этого корреляционного анализа лежит также в рамках указанного предположения о возможной негативной регуляции мембранных рецепторов TAS2R38 с помощью свободных растворимых рецепторов.

Вполне понятно, что обсуждение полученных впервые данных (в доступной литературе аналогич-

ных исследований нет) носит пока во многом гипотетический характер.

Тем не менее исследования свободных растворимых рецепторов к горькому вкусу, включая TAS2R38, могут дать необходимую дополнительную информацию, которая позволит глубже понять регуляцию и функцию мембранных вкусовых рецепторов, сопряженных с G-белком. При этом весьма важно, что это касается сенсорных рецепторов, которые участвуют в защите организма на всех его уровнях.

Думается, что свободные рецепторы составляют важное звено, интегрирующее взаимодействие лигандов и их мембраносвязанных рецепторов. Возможно, что дизрегуляция в этом звене может вносить вклад в развитие патологии; с другой стороны — разработка лечебных подходов с использованием растворимых (свободных) рецепторов может стать дополнением к терапии, в которой уже используются гормоны, цитокины и ростовые факторы в качестве т. н. биологической терапии [9].

Заключение

Таким образом, при дальнейшей разработке проблемы БА (сопоставление экспрессии мембранных и свободных рецепторов, дальнейшее исследование полиморфизмов генов и т. п.) открываются весьма интересные перспективы в области не только разработки новых лекарственных подходов при данном заболевании, но и понимания на новом уровне единых фундаментальных процессов, лежащих в основе разнообразной патологии, связанной с древнейшей защитной сенсорной системой — вкусовой.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и спонсорской помощи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was conducted without sponsorship.

Литература

1. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L. et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat. Med.* 2010; 16 (11): 1299–1304. DOI: 10.1038/nm.2237.
2. Grassin-Delye S., Naline E., Devillier P. Taste receptors in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 15 (1): 63–69. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000137.
3. Ekoff M., Choi J.H., James A. et al. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (2): 475–478. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.029.
4. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators. *Exp. Opin. Ther. Targets.* 2013; 17 (6): 721–731. DOI: 10.1517/14728222.2013.782395.
5. Devillier P., Naline E., Grassin-Delye S. The pharmacology of bitter taste receptors and their role in human airways. *Pharmacol. Ther.* 2015; 155: 11–21. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.08.001.
6. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C. et al. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem. Senses.* 2010; 35 (2): 157–170. DOI: 10.1093/chemse/bjp092.
7. Robinett K.S., Deshpande D.A., Malone M.M., Liggett S.B. Agonist promoted homologous desensitization of human airway smooth muscle bitter taste receptors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45: 1069–1074. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0061OC.
8. Maurer S., Wabnitz G.H., Kahle N.A. et al. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: human neutrophils express the bitter receptor T2R38 as sensor for the quorum sensing molecule N-(3-Oxododecanoyl)-L-Homoserine Lactone. *Front. Immunol.* 2015; 6: 369. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00369.
9. Heaney M.L., Golde D.W. Soluble receptors in human disease. *J. Leukoc. Biol.* 1998; 64: 135–146.
10. Reiss K., Saftig P. The “A Disintegrin And Metalloprotease” (ADAM) family of sheddases: Physiological and cellular functions. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2009; 20 (2): 126–137. DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.11.002.
11. Dreytmueller D., Uhlig S., Ludwig A. ADAM-family metalloproteinases in lung inflammation: potential therapeutic targets. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 308 (4): L325–343. DOI: 10.1152/ajplung.00294.2014.
12. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Трофимов В.И., Рыбакова М.Г. Апоптоз клеток-мишеней при бронхиальной астме. СПб: ВВМ; 2014.
13. Конищева А.Ю., Гервасиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме. *Пульмонология.* 2012; (5): 85–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91.
14. Chanez P. Severe asthma is an epithelial disease. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (6): 945–946. DOI: 10.1183/09031936.05.00038605.
15. Федосеев Г.Б. Трансбронхиальный клиренс содержимого бронхов. В кн.: Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб: Медицинское информационное агентство; 1995: 41–47.
16. Fick R.B.J., Metzger W.J., Richerson H.B. et al. Increased bronchovascular permeability after allergen exposure in sensitive asthmatics. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63: 1147–1155.
17. Carey R.M., Adappa N.D., Palmer J.N. et al. Taste receptors: regulators of sinonasal innate immunity. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2016; 1 (4): 88–95. DOI: 10.1002/lio2.26.
18. Rasmussen T.B., Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006; 296 (2-3): 149–161. DOI: 10.1055/s-0030-1250145.
19. Sbarbati A., Tizzano M., Merigo F. et al. Acyl homoserine lactones induce early response in the airway. *Anat. Rec. (Hoboken).* 2009; 292 (3): 439–448. DOI: 10.1002/ar.20866.
20. Lee R.J., Cohen N.A. Taste receptors in innate immunity. *Cell Mol. Life Sci.* 2015; 72 (2): 217–236. DOI: 10.1007/s00018-014-1736-7.
21. Douglas J.E., Cohen N.A. Taste receptors mediate sinonasal immunity and respiratory disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): 437. DOI: 10.3390/ijms18020437.
22. Adappa N.D., Zhang Z., Palmer J.N. et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4 (1): 3–7. DOI: 10.1002/alr.21253.
23. Carey R.M., Lee R.J., Cohen N.A. Taste receptors in upper airway immunity. *Adv. Otorhinolaryngol.* 2016; 79: 91–102. DOI: 10.1159/000445137.

Поступила 20.06.17

References

1. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L. et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat. Med.* 2010; 16 (11): 1299–1304. DOI: 10.1038/nm.2237.
2. Grassin-Delyle S., Naline E., Devillier P. Taste receptors in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 15 (1): 63–69. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000137.
3. Ekoff M., Choi J.H., James A. et al. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (2): 475–478. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.029.
4. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators. *Exp. Opin. Ther. Targets.* 2013; 17 (6): 721–731. DOI: 10.1517/14728222.2013.782395.
5. Devillier P., Naline E., Grassin-Delyle S. The pharmacology of bitter taste receptors and their role in human airways. *Pharmacol. Ther.* 2015; 155: 11–21. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.08.001.
6. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C. et al. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem. Senses.* 2010; 35 (2): 157–170. DOI: 10.1093/chemse/bjp092.
7. Robinett K.S., Deshpande D.A., Malone M.M., Liggett S.B. Agonist promoted homologous desensitization of human airway smooth muscle bitter taste receptors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45: 1069–1074. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0061OC.
8. Maurer S., Wabnitz G.H., Kahle N.A. et al. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: human neutrophils express the bitter receptor T2R38 as sensor for the quorum sensing molecule N-(3-Oxododecanoyl)-L-Homoserine Lactone. *Front. Immunol.* 2015; 6: 369. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00369.
9. Heaney M.L., Golde D.W. Soluble receptors in human disease. *J. Leukoc. Biol.* 1998; 64: 135–146.
10. Reiss K., Saftig P. The “A Disintegrin And Metalloprotease” (ADAM) family of sheddases: Physiological and cellular functions. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2009; 20 (2): 126–137. DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.11.002.
11. Drey Mueller D., Uhlig S., Ludwig A. ADAM-family metalloproteinases in lung inflammation: potential therapeutic targets. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 308 (4): L325–343. DOI: 10.1152/ajplung.00294.2014.
12. Mineev V.N., Nesterovich I.I., Trofimov V.I., Rybakova M.G. Target cell apoptosis in bronchial asthma. Saint-Petersburg; VVM; 2014 (in Russian).
13. Konishcheva A.Yu., Gervazieva V.B., Lavrent'eva E.E. Particularities of structure and function of respiratory epithelium in bronchial asthma. *Pul'monologiya.* 2012; (5): 85–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91 (in Russian).
14. Chanez P. Severe asthma is an epithelial disease. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (6): 945–946. DOI: 10.1183/09031936.05.00038605.
15. Fedoseev G.B. Transbronchial clearance of the bronchial secret. In: Fedoseev G.B. Mechanisms of Bronchial Obstruction. Saint-Petersburg; Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 1995: 41–47 (in Russian).
16. Fick R.B.J., Metzger W.J., Richerson H.B. et al. Increased bronchovascular permeability after allergen exposure in sensitive asthmatics. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63: 1147–1155.
17. Carey R.M., Adappa N.D., Palmer J.N. et al. Taste receptors: regulators of sinonasal innate immunity. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2016; 1 (4): 88–95. DOI: 10.1002/lio2.26.
18. Rasmussen T.B., Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006; 296 (2-3): 149–161. DOI: 10.1055/s-0030-1250145.
19. Sbarbati A., Tizzano M., Merigo F. et al. Acyl homoserine lactones induce early response in the airway. *Anat. Rec. (Hoboken).* 2009; 292 (3): 439–448. DOI: 10.1002/ar.20866.
20. Lee R.J., Cohen N.A. Taste receptors in innate immunity. *Cell Mol. Life Sci.* 2015; 72 (2): 217–236. DOI: 10.1007/s00018-014-1736-7.
21. Douglas J.E., Cohen N.A. Taste receptors mediate sinonasal immunity and respiratory disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): 437. DOI: 10.3390/ijms18020437.
22. Adappa N.D., Zhang Z., Palmer J.N. et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4 (1): 3–7. DOI: 10.1002/alr.21253.
23. Carey R.M., Lee R.J., Cohen N.A. Taste receptors in upper airway immunity. *Adv. Otorhinolaryngol.* 2016; 79: 91–102. DOI: 10.1159/000445137.

Received June 20, 2017