

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-224-4-74-85>

Эктопические вкусовые рецепторы к горькому и сладкому вкусу при респираторных обструктивных заболеваниях

Нестерович И. И., Минеев В. Н., Мельникова М. А., Игнатъева И. А., Трофимов В. И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

Для цитирования: Нестерович И. И., Минеев В. Н., Мельникова М. А., Игнатъева И. А., Трофимов В. И. Эктопические вкусовые рецепторы к горькому и сладкому вкусу при респираторных обструктивных заболеваниях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(4): 74–85. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-74-85

✉ **Для переписки:**

Нестерович

Ирина Ивановна

nester788@gmail.com

Нестерович Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой

Минеев Валерий Николаевич, д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М. В. Черноруцкого с клиникой

Мельникова Мария Алексеевна, студентка VI курса лечебного факультета

Игнатъева Ирина Александровна, старший лаборант кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой

Трофимов Василий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М. В. Черноруцкого с клиникой

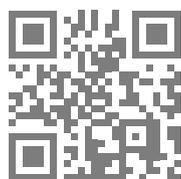
Резюме

Данный обзор посвящен эктопическим вкусовым рецепторам к горькому и сладкому вкусам в дыхательных путях и их роли в патогенезе респираторных обструктивных заболеваний. Экспериментально показано, что данные рецепторы, кроме восприятия вкуса, задействованы в других физиологических и патологических процессах (например, в иммунном ответе, бронходилатации). Рассматриваются возможные преимущества лигандов рецепторов к горькому вкусу в качестве нового класса бронходилатирующих препаратов и взаимодействие рецепторов к горькому и сладкому вкусам.

Ключевые слова: вкусовые рецепторы, рецепторы к горькому вкусу, рецепторы к сладкому вкусу, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилатация, бронходилататоры

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: TERFKO



The ectopic bitter and sweet taste receptors in the respiratory obstructive diseases

I. I. Nesterovich, V. N. Mineev, M. A. Melnikova, I. A. Ignatyeva, V. I. Trofimov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, (6–8 L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia)

For citation: Nesterovich I. I., Mineev V. N., Melnikova M. A., Ignatyeva I. A., Trofimov V. I. The ectopic bitter and sweet taste receptors in the respiratory obstructive diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(4): 74–85. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-74-85

✉ **Corresponding author:**

Irina I. Nesterovich

nester788@gmail.com

Irina I. Nesterovich, Advanced Doctor in Medical Sciences, professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic; ORCID: 0000–0002–3199–9537, Scopus Author ID: 7801462344

Valery N. Mineev, Advanced Doctor in Medical Sciences, professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic; ORCID: 0000–0003–0352–8137

Maria A. Melnikova, VI year student, the Faculty of Medicine

Irina A. Ignatyeva, Senior Assistant of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic

Vasily I. Trofimov, Advanced Doctor in Medical Sciences, professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic; ORCID: 0000–0002–6430–6960

Summary

This review is dedicated to the ectopic bitter and sweet taste receptors in respiratory system and to their role in pathogenesis of respiratory obstructive diseases. It has been experimentally shown that these receptors, in addition to taste perception, are involved in a number of other physiological and pathological processes (for example, in the immune response, bronchodilation). The possible advantages of bitter taste receptor ligands as a new class of bronchodilator drugs and the interaction of bitter and sweet taste receptors are considered.

Keywords: taste receptors, bitter taste receptors, sweet taste receptors, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilation, bronchodilators

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Вкусовые рецепторы

Механизм восприятия вкуса интересовал человечество с древних времен – размышления на данную тему встречаются у Демокрита, Аристотеля и Галлена [1]. Изначально существование вкусовых рецепторов предполагалось и рассматривалось только на слизистой оболочке полости рта. Согласно учению И. П. Павлова [2] об анализаторах, данные рецепторы являются периферическим (воспринимающим) отделом вкусового анализатора, по своей функции они и получили название. Классически вкусовые рецепторы, как и воспринимаемые ими вкусы, делят на следующие пять групп: сладкого, горького, кислого, соленого вкуса и умами. Хорошо известна эутопическая локализация этих рецепторов на слизистой оболочке языка и неба [3]. Однако исследования последних лет ставят под сомнение справедливость такого названия для вкусовых рецепторов – была выявлена их эктопическая локализация (в клетках различной тканевой принадлежности (в частности, на гладкомышечных и эпителиальных клетках дыхательных путей, а также желудочного-кишечного и урогенитального трактов, клетках иммунной системы). Таким образом, предназначение вкусовых рецепторов не ограничивается восприятием вкуса – в связи с новыми данными встает вопрос об экстраоральной функции вкусовых рецепторов и возможности их использования в клинической практике, от диагностики (корреляция вкусовой чувствительности и активности или тяжести заболевания, генетическое типирование, определение содержания рецептора в сыворотке крови и т.д.) до лечения (потенциальная фармакологическая мишень).

Обзор посвящен эктопическим рецепторам к горькому и сладкому вкусам в респираторной системе человека, особое внимание уделяется их

функции и роли при обструктивных заболеваниях легких.

К обструктивным заболеваниям легких традиционно относят два заболевания – бронхиальную астму и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хотя споры о разграничении еще ведутся, также возможно их сочетание, которое ряд авторов предлагает рассматривать как самостоятельную нозологическую форму [4]. Согласно определению GINA («Глобальная инициатива по бронхиальной астме»), бронхиальная астма [5] – гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и определяющееся респираторными симптомами в анамнезе, такими как хрипы, одышка, стеснение в груди и кашель, которые могут изменяться по времени и интенсивности вместе с переменным ограничением скорости выдоха. По определению GOLD («Глобальная инициатива по ХОБЛ») [6] ХОБЛ – гетерогенное заболевание легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, выделение мокроты и/или обострения) из-за аномалий дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают стойкую, часто прогрессирующую обструкцию дыхательных путей.

Несмотря на большое количество этиологических факторов, важное звено патогенеза данных заболеваний кроется в названии их группы – бронхообструкция. Ее механизмы могут варьировать в зависимости от причины патологии, реактивности бронхов и длительности заболевания и сводятся к четырем основным: отёк, гиперсекреция, бронхоспазм и ремоделирование гладкомышечных клеток [7].

Влияние рецепторов к горькому и сладкому вкусу на перечисленные механизмы рассмотрено ниже.

Материалы и методы

Был проведен литературный обзор научных трудов с использованием Интернет-ресурсов (поисковых систем PubMed и eLIBRARY по ключевым словам). Для данного обзора использовались статьи, содержащие доказательную, экспериментальную и клиническую базу по вопросам экстраоральной локализации вкусовых рецепторов.

Результаты

Рецепторы к горькому вкусу

Как и другие вкусовые рецепторы, рецепторы к горькому вкусу помимо своей классической локализации находятся также в ряде других органов и тканей: кора головного мозга, щитовидная железа, миокард, желудочно-кишечный тракт, урогенитальный тракт, клетки иммунной системы, дыхательные пути [8]. Следует обратить внимание,

что существует 25 (по некоторым данным 29 [9]) подтипов рецепторов, разные подтипы экспрессируются в разных тканях с разной интенсивностью и в разных комбинациях [10]. Для гладкомышечных клеток дыхательных путей выявлена наиболее высокая экспрессия следующих подтипов: TAS2R10, 14 и 31 [11] (таблица 1).

Таблица 1. Экспрессия мРНК различных рецепторов к горькому вкусу TAS2R на гладкомышечных клетках бронхов в сравнении с экспрессией мРНК β_2 -адренорецепторов (адаптировано из [11]).

мРНК TAS2R на гладкомышечных клетках бронхов	Соотношение мРНК рецепторов TAS2R и β_2 -адренорецепторов	мРНК TAS2R на гладкомышечных клетках бронхов	Соотношение мРНК рецепторов TAS2R и β_2 -адренорецепторов
TAS2R10	3,96	TAS2R42	0,26
TAS2R14	3,51	TAS2R46	0,25
TAS2R31	3,41	TAS2R1	0,17
TAS2R5	1,76	TAS2R8	0,15
TAS2R4	1,45	TAS2R39	Не обнаружены
TAS2R19	1,37	TAS2R43	Не обнаружены
TAS2R3	0,83	TAS2R7	Не обнаружены
TAS2R20	0,71	TAS2R40	Не обнаружены
TAS2R45	0,70	TAS2R16	Не обнаружены
TAS2R50	0,48	TAS2R38	Не обнаружены
TAS2R30	0,31	TAS2R41	Не обнаружены
TAS2R9	0,31	TAS2R60	Не обнаружены
TAS2R13	0,26	β_2 -адренорецепторы	1,0

Лиганды TAS2R принадлежат к нескольким химическим классам, включая жирные кислоты, аминокислоты и пептиды; амины и амиды; азациклоалканы; N-гетероциклические соединения и другие соединения азота, такие как карбамиды, тиомочевины и мочевины, алкалоиды, терпеноиды, гликозиды и производные сахаров [12].

Рецепторы TAS2R относятся к большой группе рецепторов, связанных с G-белком [13]. Связывание агониста с рецептором приводит к конформационным изменениям молекулы и ее связыванию с G-белком. В результате G-белок диссоциирует на $G\alpha$ -субъединицу (гастдуцин) и $G\beta_3/G\gamma_{13}$ -субъединицы. Последние активируют фосфолипазу C β_2 , которая осуществляет гидролиз фосфатидилинозит-4,5-бисфосфата до инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерола. Инозитол-1,4,5-трифосфат стимулирует высвобождение ионов кальция из внутриклеточного депо, действуя на соответствующие рецепторы эндоплазматического ретикула. Высвобождение ионов кальция открывает кальций-зависимые калиевые каналы большой проводимости и приводит к гиперполяризации мембраны. Предположительно таким образом осуществляется релаксация гладкой мускулатуры бронхов [14]. При рецепции вкуса сигнальный каскад вплоть до высвобождения кальция аналогичен, но завершается высвобождением нейротрансмиттера. Кроме того, гастродуцин, вероятно, опосредует также ингибирующее влияние стимуляции вкусовых рецепторов на фосфодиэстеразу [15], что также является представляющим интерес аспектом в связи с использованием в лечении бронхообструктивных заболеваний легких

ингибиторов фосфодиэстеразы – теофиллина, аминофиллина, рофлумиласта [16].

Релаксация гладкомышечных клеток дыхательных путей под действием горьких агентов была продемонстрирована в ряде экспериментов у отдельных видов (мышей, морских свинок и человека) [11, 17, 18]. Механизм релаксации остается предметом дискуссий [19].

Экспрессия TAS2R также была обнаружена на подвижных ресничках эпителиальных клеток бронхов человека [20]. В этом же исследовании было установлено, что воздействие горьких веществ на соответствующие рецепторы ресничек вызывает увеличение частоты их биения. Нарушения мукоцилиарного клиренса (мукоцилиарная недостаточность) описаны у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких – бронхиальной астмой [21–24] и ХОБЛ [25, 26, 27] – и вносят свой вклад в патогенез данных состояний.

Заинтересованность рецепторов к горькому вкусу в механизмах обструкции прослеживается и во влиянии на другие пути развития симптоматики. Немаловажный аспект в контексте патогенеза аллергической бронхиальной астмы – деятельность тучных клеток, которые при повторном контакте с аллергеном дегранулируют [28], выделяя различные биологически активные вещества, вызывающие тот или иной механизм обструкции (например, только гистамин вызывает бронхоспазм, отек, гиперсекрецию и ремоделирование, то есть все вышеописанные механизмы бронхообструкции [29]). Данный фенотип астмы относят к клиническим проявлениям гиперчувствительности немедленного типа (тип 1 по классификации Gell

and Coombs) [30, 34]. Тучные клетки имеют на своей поверхности, помимо рецепторов к IgE, через которые и реализуется механизм гиперчувствительности I типа, также и β_2 -адренорецепторы [31]. Стимуляция β_2 -адренорецепторов и опосредованное этим ингибирование дегрануляции тучных клеток – важный фармакологический эффект β_2 -адреномиметиков, дополняющий основной, бронходилатирующий [32]. Такой дополнительный патогенетический эффект возможен и для агонистов TAS2R, так как существует ряд исследований, указывающих на наличие рецепторов к горькому вкусу на поверхности тучных клеток. Так, была выявлена экспрессия 9 подтипов TAS2R на тучных клетках человека (особый интерес вызывают подтипы 14 и 10, которые показали высокую экспрессию на гладкомышечных клетках (см. табл. 1), однако следует акцентировать внимание, что все 9 подтипов, экспрессируемых на тучных клетках, экспрессируются и на гладкомышечных клетках) [33]. Кроме того, в этом же исследовании было выявлено ингибирующее влияние агонистов рецепторов к горькому вкусу (хлорохина, денатониума, декстрометорфана и носкапина) на дегрануляцию тучных клеток, опосредованную стимуляцией рецепторов к IgE. Что примечательно, хлорохин имеет опыт ингибирования дегрануляции тучных клеток еще до обнаружения экспрессии на них рецепторов к горькому вкусу – еще в 1963 году в краткой статье описывается уменьшение гистамина в легких у крыс после введения хлорохина, сопровождающееся комментарием об эффективности данного препарата у больных бронхиальной астмой [34]. В 1989 [35] и 1991 [36] году на тучных клетках крыс вновь было показано, что данное соединение ингибирует их дегрануляцию, отмечается и ингибирование процессов образования некоторых веществ. Также в 1990 [37] и в 1998 [38] году одной группой были проведены схожие клинические исследования, где гидроксихлорохин назначался пациентам с тяжелой или стероид-зависимой астмой, по результатам которых была выявлена тенденция к улучшению симптоматики (улучшение показателей внешнего дыхания, снижение IgE в сыворотке, снижение частоты использования β_2 -адреномиметиков в режиме «по требованию» и т.д.). Авторы особо отмечают необходимость проведения дальнейших исследований в связи с двумя факторами – увеличением выборки и удлинением интервала наблюдения, так как гидроксихлорохин – препарат, требующий времени для разворачивания эффекта [39]. Эстафета изучения гидроксихлорохина off-label была принята во время COVID-19: описан случай профилактического назначения гидроксихлорохина пациенту с тяжелым течением бронхиальной астмы с последующей редукцией симптоматики и уходом с «классической» терапии, в том числе и реливерной [40], но это наблюдение не единично. Ряд публикаций рассматривает использование хлорохина и его производного гидроксихлорохина в лечении COVID-19 именно как агониста рецепторов к горькому вкусу. Так, авторами одной из подобных статей предложена гипотеза [41], согласно которой у людей с ожирением, составляющих одну из ключевых групп риска при COVID-19 [42],

снижена экспрессия рецепторов к горькому вкусу [43], что приводит к увеличению концентрации (гидроксид)хлорохина в крови и большей частоте возникновения побочных эффектов данных препаратов у людей с повышенным ИМТ [44]. Обзор [45] рассматривает хлорохин и гидроксихлорохин при COVID-19 с разных точек зрения, в том числе и как лиганды TAS2R. Отмечалось также снижение тяжести течения COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями дыхательной системы при приеме хлорохина [46].

Сам факт агонизма хлорохина и его производного гидроксихлорохина к рецепторам к горькому вкусу был показан в исследованиях на эмбриональных клетках человека [12].

Хлорохин не единственное горькое вещество, на которое пал интерес исследователей во время пандемии – весной 2020 года опубликована статья, где рассматриваются горькие вещества (лекарственные средства разных групп) как агонисты TAS2R и их потенциальные терапевтические эффекты при данном инфекционном заболевании [47].

Кроме тучных клеток и клеток реснитчатого эпителия экспрессия TAS2R была показана и на макрофагах легких [48], которые также задействованы в воспалительном процессе при обструктивных заболеваниях легких [49, 50, 51]. Отмечается, что ранее сообщалось о влиянии некоторых горьких веществ (в частности, эритромицин, хлорохин) на высвобождение цитокинов клетками линии моноцитов человека [52, 53, 54]. Также в данном исследовании продемонстрировано ингибирующее влияние ряда агонистов TAS2R на ЛПС-индуцированное высвобождение цитокинов легочными макрофагами [48].

Выявлена экспрессия рецепторов к горькому вкусу и на клетках крови: описано обнаружение значимой корреляции между экспрессией TAS2R на лейкоцитах и клиническими маркерами тяжести астмы как у взрослых, так и у детей [55].

Резюмируя плейотропные эффекты стимуляции рецепторов к горькому вкусу, стоит обратить внимание на тот факт, что при суммировании данных эффектов (бронходилатация, улучшение мукоцилиарного клиренса, синтез антимикробных пептидов, ингибирование дегрануляции тучных клеток; возможно данный список увеличится со временем) выявляется их однонаправленность и направление это заключается в скорейшем очищении дыхательных путей от горького раздражителя, что согласуется с представлениями о данных рецепторах как об эволюционно возникших защитных регуляторах [56]. В таком качестве они обуславливают и ряд поведенческих реакций, связанных со вкусом, таких как сплевывание, рвота, кашель и чихание [57].

Обращает на себя внимание и тот факт, какое внимание уделяется воздействию на вкусовые рецепторы и вкусовым предпочтениям педиатрами. Ряд статей посвящен важности правильного прикорма, и рассматриваются вводимые продукты в них с точки зрения вкусовых свойств [58, 59]. Продолжая тему важности диеты, следует упомянуть об описанных изменениях вкусовой чувствительности у больных с воспалительными заболеваниями кишечника [60, 61, 62], что ведет

Таблица 2.
Некоторые выявленные корреляции уровня TAS2R31 у пациентов с различными вариантами бронхиальной астмы. По данным В. Н. Минеева [64].

Вариант бронхиальной астмы	Корреляция (прямая зависимость)
Аллергическая	Общий иммуноглобулин Е, кортизол, фактор некроза опухоли-α Выраженность базофилии периферической крови Содержание макрофагов, нейтрофилов и бронхиального эпителия в мокроте
Неаллергическая	Лекарственная и грибковая сенсибилизация Наличие инфаркта миокарда в анамнезе Проведение глюкокортикоидной терапии

к формированию у данных пациентов более «сладкого» и «жирного» рациона (далее будет рассмотрен подробнее механизм «антагонистических» отношений рецепторов к сладкому и горькому вкусу), поэтому ряд исследователей предполагает наличие аналогичных плейотропных эффектов стимуляции рецепторов к горькому вкусу в желудочно-кишечном тракте (аналогию можно провести и самих систем – обе с наличием полых структур, контактируют с внешней средой, имеют секреторные клетки и должны реагировать на раздражающие вещества для их удаления) и рассматривает указанные рецепторы как потенциальную мишень для противовоспалительных препаратов в рамках терапии данных состояний [60, 63].

Ранее был проведен ряд исследований в условиях клиники, посвященных горьким рецепторам при бронхиальной астме. В качестве объекта был использован рецептор в свободной форме. Определяли уровень TAS2R31 в сыворотке крови у больных с бронхиальной астмой [64]. По результатам он не имел статистически значимого различия с аналогичным показателем у практически здоровых лиц. Однако при неаллергическом варианте заболевания уровень TAS2R31 был в 1,7 раза выше, чем при аллергическом. Оба варианта заболевания характеризовала обратная корреляционная связь концентрации TAS2R31 и показателей функции внешнего дыхания, отражающих проходимость бронхов среднего и мелкого калибров.

Полученные данные интересны тем, что подтверждают результаты экспериментальных исследований, указывающие на участие рецепторов к горькому вкусу в аллергических и иммунных процессах: в случае с аллергической бронхиальной астмой такие результаты могут указывать на участие TAS2R в обмене цитокинов, в случае неаллергического варианта – о TAS2R как о компоненте иммунной системы, ответственном за контакт с экзогенами (лекарственные препараты, грибки).

Интересно сравнить представленные данные с подобным более ранним исследованием, в котором определялся уровень TAS2R38 [65] в сыворотке больных с бронхиальной астмой. Так, отмечались более высокие значения уровня рецепторов у женщин в контрольной группе. У женщин с аллергическим вариантом БА выявлено меньшее значение уровня рецепторов по сравнению с контролем.

Как и в рассмотренном выше исследовании, с уровнем рецепторов TAS2R38 отрицательно коррелируют показатели функции внешнего дыхания, такие как пиковая объемная скорость вдоха и максимальная объемная скорость на уровне 50% выдоха форсированной жизненной емкости легких.

Полученные результаты (большой уровень у женщин) возможно объяснить меньшей степенью экспрессии данного подтипа рецептора в дыхательных путях, наличием его экспрессии в плаценте, жировой ткани (скорее «женский» подтип) [10].

Таблица 3.
Некоторые выявленные корреляции уровня TAS2R38 у пациентов с бронхиальной астмой (БА). По данным В. Н. Минеева [65].

Корреляция	
Прямая	Обратная
С лимфоцитами, моноцитами крови (% в лейкограмме)	С нейтрофилами крови (% в лейкограмме)
Количество клеток реснитчатого эпителия в мокроте (неаллергическая БА)	
Инфекционные заболевания органов верхних дыхательных путей, экспрессирующие рецепторы к горькому вкусу (фарингит, тонзиллит) (аллергическая БА)	

Рецепторы к сладкому вкусу

Экспрессия рецепторов к сладкому вкусу, подобно рецепторам к горькому вкусу, также оказалась несколько шире изначально предполагаемой топографии. Данные рецепторы были обнаружены в мозге, кишечнике, поджелудочной железе, мочевом пузыре, яичках, а также в дыхательных путях [66].

Рецепторы к сладкому вкусу, также как и рецепторы к горькому вкусу, относятся к рецепторам, связанным с G-белком, однако несколько отличаются от них по структуре. В семействе TAS1R (как уже упоминалось, рецепторы к горькому вкусу относятся к родственному семейству TAS2R) различают несколько подтипов (TAS1R1, TAS1R2 и TAS1R3), которые функционируют в комбинациях как

гетеродимеры: TAS1R2/TAS1R3 осуществляет рецепцию сладкого вкуса, а TAS1R1/TAS1R3 – вкуса умами. TAS1R2 субъединица связана с гетеротримерным G-белком, и поэтому предполагается, что дальнейший механизм передачи сигнала в случае восприятия вкуса аналогичен сигнальной цепи от TAS2R, рассмотренной нами ранее. Однако некоторые исследователи считают, что такое постулирование механизма передачи через G-белок преждевременно, поскольку имеющиеся подтверждения косвенны и получены данные о возможности связывания рецептора к сладкому вкусу с другими G-белками (α-гастрин относится к классу Gi/o, ряд исследований [67] указывает на возможность

связывания TAS1R2 с другими G-белками как этого класса, так и других).

Генетика вкусовых рецепторов также представляет интерес для исследований, поскольку TAS1R2 и TAS1R3 являются одними из наиболее полиморфных генов в геноме человека. Субъединица TAS1R2 имеет 9 однонуклеотидных полиморфизмов. Так, было показано, что дети, гомозиготные (Val/Val) по полиморфизму TAS1R2 Ile191Val, потребляли значительно меньше сахара и продуктов с высоким содержанием сахара по сравнению с носителями аллеля Ile (Ile/Val или Ile/Ile) [68]. TAS1R3 имеет 5 однонуклеотидных полиморфизмов. Такая генетическая вариабельность может стать препятствием на пути к разработке оптимальных лигандов.

Вкусовые рецепторы могут быть активированы различными по структуре лигандами [69] – сахарами (глюкоза, фруктоза, сахароза, мальтоза), искусственными подсластителями (сахарин, аспартам, цикламат), сладкими аминокислотами

(d-триптофан, d-фенилаланин, d-серин) и сладкими белками (монеллин, браззеин, тауматин). Наличие большого спектра известных лигандов снова сближает рецепторы к сладкому вкусу с рецепторами к горькому вкусу.

Вполне логично и ожидаемо рецепторы к сладкому вкусу вызывают интерес для изучения в контексте патологии эндокринной системы (ожирение, сахарный диабет 2-го типа [70, 71, 72]), что подкрепляется их обнаружением в соответствующих органах и тканях (жировая ткань, эндокринные клетки кишечника, клетки β-островков поджелудочной железы). Исходя из этих данных выдвинуто предположение, что TAS1R2/TAS1R3 является своеобразным датчиком для определения уровня глюкозы в тканях и участвует в ее гомеостазе [72]. В подтверждение этой гипотезы, а также для того, чтобы прояснить роль рецепторов к сладкому вкусу в респираторной системе, необходимо рассмотреть их взаимодействие с рецепторами к горькому вкусу.

Взаимодействие рецепторов к сладкому и горькому вкусу

Частично раскрытые механизмы функционирования рецепторов к сладкому вкусу позволяют предположить, что они в некоторой мере могут являться антагонистами рецепторов к горькому вкусу. Ранее был рассмотрен предполагаемый механизм расслабления гладкомышечных клеток дыхательных путей при активации рецепторов к горькому вкусу. Однако активация данных рецепторов приводит еще как минимум к одному событию – секреции антимикробных пептидов, что было продемонстрировано на хемосенсорных клетках, экспрессирующих оба рецептора, верхних дыхательных путей человека (полость носа [73]). Выделяемые бактериями горькие вещества, связываясь с рецептором, запускают уже описанный выше сигнальный каскад, но в данном случае высвобождение кальция приводит к секреции антимикробных пептидов окружающими эпителиальными клетками. Данный

каскад реакций может быть прерван на уровне рецептора IP3R3 к инозитол-1,4,5-трифосфату. Прерывание сигнала происходит из-за наличия у TAS1R, активируемого глюкозой люминальной жидкости дыхательных путей, несколько другого пути внутриклеточной передачи сигнала через альтернативный G-белок. С помощью цАМФ и протеинкиназы А, фосфорилирующей рецептор IP3R3, предотвращается высвобождение кальция и ингибируется секреция антимикробных пептидов (рисунок 1). Подобный процесс, возможно, физиологичен в отсутствие активного инфекционного процесса при контакте с нормальной микробиотой, однако приобретает патологический характер при активном воспалении в просвете дыхательных путей в сочетании с наличием повышенного содержания глюкозы в люминальной жидкости, что наблюдается при сахарном диабете [74, 75].

Рисунок 1. Ингибирование TAS2R-индуцируемой секреции антимикробных пептидов (АМП) путем активации TAS1R. Пояснения в тексте.

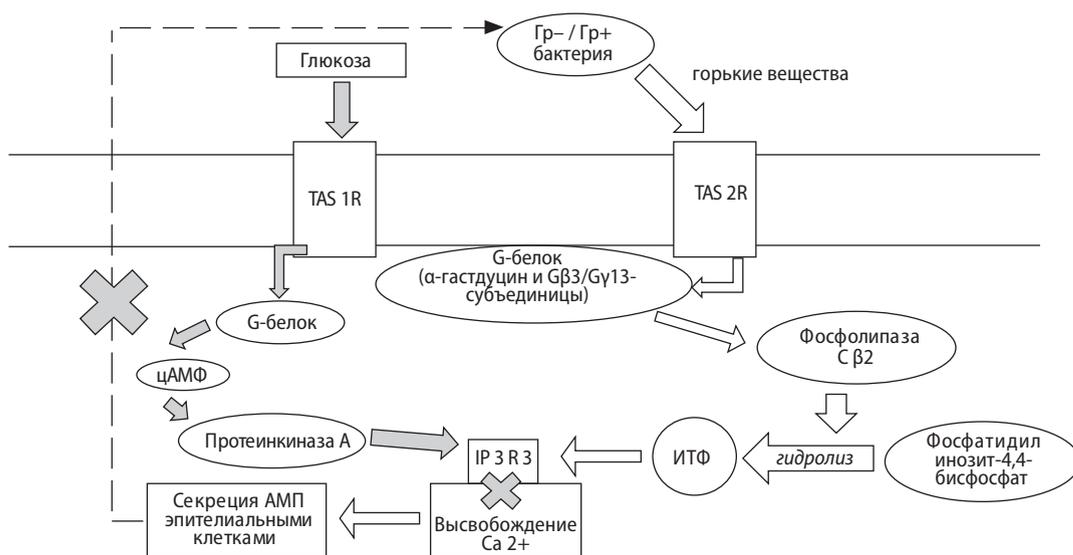


Рисунок 2. Регуляция секреции антимикробных пептидов в условиях активного инфекционного процесса. Пояснения в тексте.

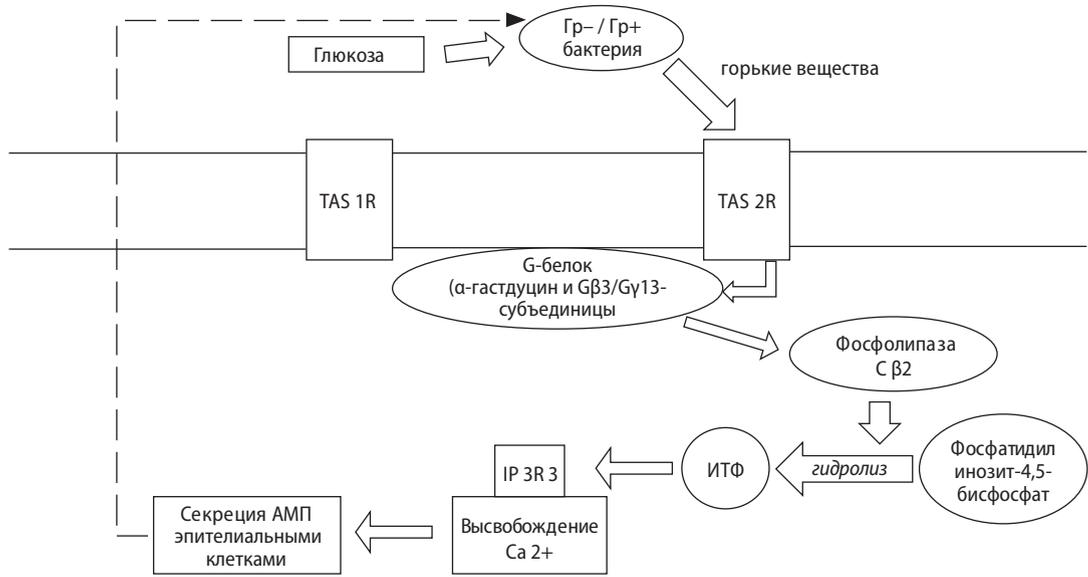
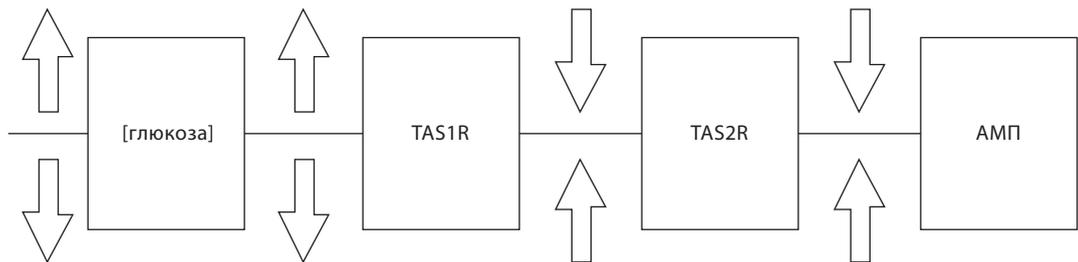


Рисунок 3. Взаимодействие рецепторов к сладкому и горькому вкусу.



При активном инфекционном процессе у лиц без коморбидной эндокринной патологии (сахарный диабет) предполагается уменьшение количества глюкозы в люминальной жидкости (вероятно, в результате жизнедеятельности бактерий), и, соответственно, ингибирование активности сигнала TAS1R. В результате наблюдается увеличение секреции антимикробных пептидов (рисунок 2).

Суммарно описанное взаимодействие можно изложить в виде краткой схемы (рисунок 3).

Таким образом, можно говорить об иммунной функции вкусовых рецепторов в респираторном тракте.

Интересные данные были получены в одном из исследований в условиях клиники [76]. У группы пациентов с различными вариантами бронхиальной астмы изучались пороги чувствительности к горькому и сладкому вкусам с помощью специально разработанного индекса «чувствительность к горькому/сладкому вкусам». Было выявлено, что при аллергическом варианте бронхиальной астмы наблюдается снижение чувствительности к горькому вкусу (фенилтиомочевины) при высокой чувствительности к сладкому вкусу (сахарозе). Факторный анализ выявил связь дисбаланса вкусовых ощущений (сдвиг вкусовой чувствительности в сторону высокой чувствительности к сладкому вкусу) с ключевыми характеристиками бронхиальной астмы (тяжесть течения бронхиальной астмы, длительность применения ингаляционных глюкокортикостероидов и неэффективность

применения β2-агонистов на догоспитальном этапе). Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать о том, что иммунная функция вкусовых рецепторов не ограничивается участием в инфекционных процессах, но также реализуется и в механизмах аллергии.

Продолжая описание взаимодействия рецепторов к горькому и сладкому вкусам и их роли в иммунной системе, необходимо отметить, что существует ряд данных, которые могут быть интересны в связи с респираторным трактом, поскольку воспаление также вносит вклад в бронхообструкцию, а некоторые исследования свидетельствуют об участии вкусовых рецепторов в данном процессе. Показано, что TAS2R, кроме защитной функции, выполняет и иммунодепрессивную [10], например, снижает синтез провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами человека, кроме того, обнаружена экспрессия этого рецептора на лимфоцитах и нейтрофилах. В то же время экспрессия TAS1R обнаруживается на лейкоцитах, и лиганд данного рецептора сахарин индуцирует их миграционную активность. Отмечается и ко-экспрессия обоих рецепторов на лейкоцитах [77]. Уже рассмотренные ранее результаты исследований, проведенных в клинике, также показали корреляцию между уровнем содержания рецептора в сывотке и клетками, задействованными в иммунных процессах [64, 65]. Роль вкусовых рецепторов в иммунной системе вероятно довольно обширна и заслуживает отдельного обзора.

Обсуждение

Новый класс препаратов?

В ряде исследований была продемонстрирована перспективность TAS2R-агонистов как представителей нового класса бронхолитиков. Так, S. B. Liggett показал большую эффективность агонистов данных рецепторов в сравнении с классическими β -адренергическими бронходилататорами [78].

Есть ряд аспектов, которые изначально позволяют рассматривать TAS2R как мишень для фармакологических поисков: эктопическая локализация в интересующих органах и тканях, отношение данного рецептора к семейству G-связанных белков (представители данного семейства часто являются мишенями для фармакологических средств; к ним относятся адренорецепторы, М-холинорецепторы, гистаминовые, серотониновые и дофаминовые рецепторы [79]), наличие большого спектра уже известных агонистов (часть «горьких» веществ уже являются фармакологическими препаратами: «все новое – хорошо известное старое», что отвечает общей тенденции современного фармакопоиска – репозиционированию лекарственных средств) – существует специальный регистр горьких веществ [80].

Экспериментальные данные позволяют говорить о ряде преимуществ, которыми может обладать агонист рецепторов к горькому вкусу в сравнении с имеющимся арсеналом бронхолитических средств:

1. Более эффективное купирование бронхоспазма (в сравнении с β_2 -адреномиметиками) [11, 78]
2. Эффективность бронходилатации не снижается в условиях воспаления при бронхиальной астме [81]
3. Уменьшение или предотвращение ремоделирования гладкомышечной мускулатуры дыхательных путей – показано подавление пролиферации гладкомышечных клеток агонистами TAS2R [82]
4. Возможность стимуляции иммунитета (TAS2R-индуцируемая секреция антимикробных пептидов) [73]
5. Ингибирование дегрануляции тучных клеток [33]
6. Возможно меньшее количество побочных эффектов и противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы, таких, как тахикардия, свойственных в определенной мере β -адреномиметикам. При изучении влияния сальбутамола на частоту сердечных сокращений у здоровых лиц было установлено, что ингаляционный прием препарата приводит к ее значительному увеличению [83]. Меньшее количество нежелательных реакций может быть связано с несколькими факторами – экспрессия разных подтипов рецепторов к горькому вкусу в легочной ткани и сердечной мышце, иной механизм действия при активации подобных рецепторов миокарда [10]. В исследованиях установлено, что стимуляция TAS2R, расположенных на кардиомиоцитах крыс, приводит к отрицательным инотропному [84] и хронотропному [85] эффектам. Вероятно, дальнейшее изучение функции данных рецепторов

в сердечно-сосудистой системе позволит говорить об эффективном и безопасном бронходилататоре для пациентов с коморбидной кардиальной патологией (например, с ишемической болезнью сердца).

Однако открытым остается вопрос побочных эффектов агонистов рецепторов к горькому вкусу, но, учитывая рассмотрение ингаляционной формы введения (т.е. локальное воздействие препарата) возможно избежать даже такое «минимальное» нежелательное явление как ощущение горького вкуса, связанного с раздражением эутопически расположенных рецепторов. Локальность воздействия препарата также теоретически может быть обусловлена характерной экспрессией определенных подтипов рецепторов на клетках дыхательных путей и выбором их селективных лигандов. К нерешенным вопросам относятся также и некоторые другие: какие вещества могут быть использованы (по массе, по механизму – полные или парциальные агонисты)? С препаратами каких групп возможно комбинирование? Какие дозировки необходимо использовать? Какова частота приема? Возможно ли использование препарата и как контролера, и как реливера (два в одном)? Все эти вопросы требуют дальнейших исследований, проведение которых, как уже отмечалось ранее, несколько облегчается наличием уже известных «горьких» препаратов (хлорохин и гидроксихлорохин, эритромицин, носкапин, колхицин и др.), причем как естественного, так и синтетического происхождения.

Отдельно следует упомянуть растворимые рецепторы, так как разработка лечебных подходов с их использованием может стать одним из вариантов биологической терапии [86].

Кроме того, интересен вопрос возможности использования данных соединений в лечении опухолевых заболеваний в качестве таргетных препаратов [87].

Затрагивая тему лигандов к рецепторам к сладкому вкусу как возможных фармакологических агентах, вернее было бы говорить об их антагонистах, поскольку, как было продемонстрировано в данном обзоре, агонисты сладких рецепторов не приводит к благоприятным эффектам. Можно провести аналогию с уже имеющейся в арсенале клиницистов парой агонистов-антагонистов (адреномиметики и холинолитики). В некотором смысле взаимодействие рецепторов к горькому и сладкому вкусу представляет собой такую же динамическую систему. Однако особое внимание антагонисты к рецепторам к сладкому вкусу в респираторной системе привлекают в контексте коморбидной эндокринной патологии и инфекций (преимущественно бактериальных) дыхательных путей. В остальном к данным возможным соединениям с небольшой коррекцией можно выдвинуть те же вопросы фармакокинетики и фармакодинамики, что и к агонистам рецепторов горького вкуса.

Заключение

Эктопическая локализация вкусовых рецепторов, в частности рецепторов к горькому и сладкому вкусам, представляет интерес не только сугубо научный, но и практический. Как было продемонстрировано в представленном обзоре, уже установлены участие данных структур в различных процессах, как физиологических, так и патологических, и их экспрессия в разных органах и тканях.

Ряд экспериментов показывает потенциальную значимость данных рецепторов в качестве фармакологических мишеней. Проведение дальнейших исследований может раскрыть невыявленные аспекты функционирования эктопической вкусовой рецепторной системы и тем самым прояснить спектр фармакологических эффектов лигандов данных рецепторов.

Литература | References

- Zakharova I.N., Dmitriyeva Yu.A., Machneva E. B., Tsutsayeva A.N. Taste sensations: history of studying, evolutionary feasibility and strategies of forming correct taste preferences in children. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):65–73. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2020–10–65–73.
Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Мачнева Е. Б., Цуцаева А. Н. Вкусовые ощущения: история изучения, эволюционная целесообразность и стратегии формирования правильных вкусовых предпочтений у детей. *Медицинский совет*. 2020;(10):65–73. doi: 10.21518/2079–701X-2020–10–65–73.
- Dolbilkin A.YU. Ivan Petrovich Pavlov – Great russian physiologist. *Siberian Medical Review*. 2006;2(39): (in Russ.)
Долбилкин А. Ю. Иван Петрович Павлов – великий отечественный физиолог. *Сибирское медицинское обозрение*. 2006;2(39):
- Smirnov V. M., Budylnina S. M. Physiology of sensory systems and higher nervous activity: Textbook for students of higher educational institutions. Moscow. Publishing center «Academy», 2003. 304 p. (in Russ.)
Смирнов В. М., Будылина С. М. Физиология сенсорных систем и высшая нервная деятельность: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. – М.: Издательский центр «Академия», 2003. – 304 с.
- Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negrutka K. V. et al. Is ACOS an independent nosology? Clinical signs and diagnosis of ACOS. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 519–529 (in Russ.) doi: 10.18093/0869–0189–2018–28–5–519–529.
Федосеев Г. Б., Трофимов В. И., Негруца К. В. и соавт. ACOS – самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика ACOS. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 519–529. doi: 10.18093/0869–0189–2018–28–5–519–529.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023. (www.ginasthma.org)
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2023. (www.goldcopd.org)
- Shmelev E. I. Bronchial obstruction in respiratory pathology and bronchodilating drugs. *Russian Pulmonology*. 2006;(6):112–117 (in Russ.) doi: 10.18093/0869–0189–2006–6–112–117.
Шмелев Е. И. Бронхиальная обструкция при болезнях органов дыхания и бронходилатирующие средства. *Пульмонология*. 2006;(6):112–117. doi: 10.18093/0869–0189–2006–6–112–117.
- Lu P, Zhang C.-H., Lifshitz L. M., ZhuGe R. Extraoral bitter taste receptors in health and disease. *J Gen Physiol*. 2017;149(2):181–197. doi: 10.1085/jgp.201611637.
- 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.
- Tuzim K., Korolczuk A. An update on extra-oral bitter taste receptors. *J Transl Med*. 2021;19(1):440. doi: 10.1186/s12967–021–03067-y. Erratum in: *J Transl Med*. 2021;19(1):478.
- 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.
- Meyerhof W, Batram C., Kuhn C. et al. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem. Senses*. 2010;35:157–170. doi: 10.1093/chemse/bjp092.
- Behrens M., Meyerhof W. Signaling in the Chemosensory Systems. *Cell. Mol. Life Sci*. 2006;63:1501–1509 doi: 10.1007/s00018–006–6113–8.
- Shaik F.A., Singh N., Arakawa M. et al. Bitter taste receptors: Extraoral roles in pathophysiology. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;77(PtB):197–204. doi: 10.1016/j.biocel.2016.03.011.
- Ruiz-Avila L., McLaughlin S., Wildman D. et al. Coupling of bitter receptor to phosphodiesterase through transducin in taste receptor cells. *Nature*. 1995;376:80–85. doi: 10.1038/376080a0.
- Arkhipov V.V. [Clinical pharmacology of phosphodiesterase inhibitors]. *Practical Pulmonology*. 2014;3:35–40. (in Russ.)
Архипов В. В. Клиническая фармакология ингибиторов фосфодиэстеразы. *Практическая пульмонология*. 2014;3:35–40.
- Grassin-Delyle S., Abrial C., Fayad-Kobeissi S. et al. The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi. *Respir Res*. 2013;14(1):134. doi: 10.1186/1465–9921–14–134.
- Pulkkinen V., Manson M.L., Säfholm J. et al. The bitter taste receptor (TAS2R) agonists denatonium and chloroquine display distinct patterns of relaxation of the guinea pig trachea. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303(11):L956–66. doi: 10.1152/ajplung.00205.2012.
- Talmon M., Pollastro F., Fresu L. G. The Complex Journey of the Calcium Regulation Downstream of TAS2R Activation. *Cells*. 2022;11(22):3638. doi: 10.3390/cells11223638.
- Shah A.S, Ben-Shahar Y., Moninger T. O. et al. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory. *Science*. 2009;325(5944):1131–4. doi: 10.1126/science.1173869.
- Corcoran T.E., Huber A. S., Hill S.L. et al. Mucociliary Clearance Differs in Mild Asthma by Levels of Type 2 Inflammation. *Chest*. 2021;160(5):1604–1613. doi: 10.1016/j.chest.2021.05.013.

22. Lutsenko M.T., Odireev A. N., Perelman Yu.M., Shmatok M. I. [Etiopathogenesis of mucociliary insufficiency in bronchial asthma]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhania*. 2014;54:30–37. (in Russ.)
Луценко М. Т., Одириев А. Н., Перельман Ю. М., Шматок М. И. Этиопатогенез мукоцилиарной недостаточности при бронхиальной астме. *Бюл. физ. и пат. дых.* 2014;54:30–37.
23. Lutsenko M. T. Motion activity of airway ciliated epithelium in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhania*. 2016;62:40–46. doi: 10.12737/23249.
Луценко М. Т. Двигательная активность реснитчатого эпителия дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Бюл. физ. и пат. дых.* 2016;62:40–46. doi: 10.12737/23249.
24. Jesenak M., Durdik P., Oppova D. et al. Dysfunctional mucociliary clearance in asthma and airway remodeling – New insights into an old topic. *Respir Med*. 2023;218:107372. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107372.
25. Uzeloto J.S., Ramos D., Silva B. S.A. et al. Mucociliary Clearance of Different Respiratory Conditions: A Clinical Study. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2021;25(1): e35–e40. doi: 10.1055/s-0039–3402495.
26. Odireev A. N., Kolosov V. P., Surnin D. E. Diagnostics of mucociliary insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhania*. 2006;(S23):47–50. (in Russ.)
Одириев А. Н., Колосов В. П., Сурнин Д. Е. Диагностика мукоцилиарной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Бюл. физ. и пат. дых.* 2006; S23:47–50.
27. Surnin D. E., Odireev A. N. Study of the motor activity of cilia of the ciliated epithelium of the bronchi and the viscosity of tracheobronchial contents in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhania*. 2006; 22:11–16. (in Russ.)
Сурнин Д. Е., Одириев А. Н. Исследование двигательной активности ресничек мерцательного эпителия бронхов и вязкости трахеобронхиального содержимого у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Бюл. физ. и пат. дых.* 2006;22:11–16.
28. Galli S.J., Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012;18(5):693–704. doi: 10.1038/nm.2755.
29. Lutsenko M. T. Morphofunctional characteristics of histamine action on the bronchial mucosa in bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhania*. 2016;59:36–40. (in Russ.)
Луценко М. Т. Морфофункциональная характеристика действия гистамина на слизистую оболочку бронхов при бронхиальной астме. *Бюл. физ. и пат. дых.* 2016;59:36–40.
30. Lawlor G. Jr., Fisher T. Adelman D. [Clinical Immunology and Allergology]. Moscow, Praktika, 2000. 806 p. (in Russ.)
Клиническая иммунология и аллергология/Под ред. Г. Лолора-мл., Т. Фишера и Д. Адельмана, пер. с англ. – Москва, Практика, 2000. – 806 с.
31. Sinopalnikov A.I., Klyachkina I. L. b2-agonists: role and place in the treatment of bronchial asthma. *RMJ*. 2002;5:236. (in Russ.)
Синопальников А. И., Клячкина И. Л. б2-агонисты: роль и место в лечении бронхиальной астмы. *РМЖ*. 2002;5:236.
32. Peachell P. Regulation of mast cells by beta-agonists. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;31(2–3):131–42. doi: 10.1385/CRIA1:31:2:131.
33. 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):475–8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.029.
34. Agarwal S.L., Deshmankar B. S., Bhargava V. Chloroquine in Bronchial Asthma. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1963;15(1):693. doi: 10.1111/j.2042–7158.1963.tb12862.x.
35. Green K.B., Lim H. W. Effects of chloroquine on release of mediators from mast cells. *Skin Pharmacol*. 1989;2(2):77–85. doi: 10.1159/000210804.
36. Nosál R., Drábiková K., Pecivová J. Effect of chloroquine on isolated mast cells. *Agents Actions*. 1991;33(1–2):37–40. doi: 10.1007/BF01993121.
37. Charous B. L. Open study of hydroxychloroquine in the treatment of severe symptomatic or corticosteroid-dependent asthma. *Ann Allergy*. 1990;65(1):53–8. PMID: 2195922.
38. Charous B.L., Halpern E. F., Steven G. C. Hydroxychloroquine improves airflow and lowers circulating IgE levels in subjects with moderate symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(2):198–203. doi: 10.1016/s0091–6749(98)70086–7.
39. Kukes V.G., Sychev D. A. et al. [Clinical pharmacology: manual]. 6 ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 1024. (in Russ.)
Клиническая фармакология: учебник/В.Г. Кукес, Д.А. Сычев [и др.]; под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. – 6-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1024 с.: ил.
40. Bonzano L., Cassone G., Tarallo L., Pellacani G. The Rediscovery of Hydroxychloroquine in Allergic Diseases in the COVID-19 Era. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):85–86. doi: 10.18176/jiaci.0575.
41. Watanabe L.M., Pires I. F., Noronha N. Y. et al. The influence of bitter-taste receptor (TAS2R) expression in pharmacological response to Chloroquine in obese patients with COVID-19. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75: e2181. doi: 10.6061/clinics/2020/e2181.
42. Abu-Raya B. Predictors of Refractory Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):895–896. doi: 10.1093/cid/ciaa409.
43. Wang Q., Liszt K. I., Depoortere I. Extra-oral bitter taste receptors: New targets against obesity? *Peptides*. 2020;127:170284. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170284.
44. Petri M., Elkhalfi M., Li J. et al. Hydroxychloroquine Blood Levels Predict Hydroxychloroquine Retinopathy. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):448–453. doi: 10.1002/art.41121.
45. Sharma P., McAlinden K.D., Ghavami S., Deshpande D. A. Chloroquine: Autophagy inhibitor, antimalarial, bitter taste receptor agonist in fight against COVID-19, a reality check? *Eur J Pharmacol*. 2021;897:173928. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173928.
46. Bouazza B., Ramdani I., Chahed R. Chloroquine and COVID-19: role as a bitter taste receptor agonist? *New Microbes New Infect*. 2021;40:100843. doi: 10.1016/j.nmni.2021.100843.
47. Li X., Zhang C., Liu L., Gu M. Existing bitter medicines for fighting 2019-nCoV-associated infectious diseases. *FASEB J*. 2020;34(5):6008–6016. doi: 10.1096/fj.202000502.
48. Grassin-Delyle S., Salvator H., Mantov N. et al. Bitter Taste Receptors (TAS2Rs) in Human Lung Macrophages: Receptor Expression and Inhibitory Effects of TAS2R Agonists. *Front Physiol*. 2019;10:1267. doi: 10.3389/fphys.2019.01267.

49. Balhara J., Gounni A. S. The alveolar macrophages in asthma: a double-edged sword. *Mucosal Immunol.* 2012;5(6):605–9. doi: 10.1038/mi.2012.74.
50. Yang M., Kumar R. K., Hansbro P. M., Foster P. S. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma. *J Leukoc Biol.* 2012;91(4):557–69. doi: 10.1189/jlb.0711357.
51. Barnes P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
52. Yasutomi M., Ohshima Y., Omata N. et al. Erythromycin differentially inhibits lipopolysaccharide- or poly(I: C)-induced but not peptidoglycan-induced activation of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2005;175(12):8069–76. doi: 10.4049/jimmunol.175.12.8069.
53. Jang C.-H., Choi J.-H., Byun M.-S., Jue D.-M. Chloroquine inhibits production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(6):703–10. doi: 10.1093/rheumatology/kei282.
54. Schierbeck H., Wähämaa H., Andersson U., Harris H. E. Immunomodulatory drugs regulate HMGB1 release from activated human monocytes. *Mol Med.* 2010;16(9–10):343–51. doi: 10.2119/molmed.2010.00031.
55. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R et al. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. *Eur Respir J.* 2013;42(1):65–78. doi: 10.1183/09031936.00077712.
56. Wooding S.P., Ramirez V. A., Behrens M. Bitter taste receptors: Genes, evolution and health. *Evol Med Public Health.* 2021;9(1):431–447. doi: 10.1093/emph/eoab031.
57. Harmon C.P., Deng D., Breslin P. A. S. Bitter Taste Receptors (T2Rs) are Sentinels that Coordinate Metabolic and Immunological Defense Responses. *Curr Opin Physiol.* 2021;20:70–76. doi: 10.1016/j.cophys.2021.01.006.
58. Zakharova I.N., Machneva E. B., Dmitrieva Yu.A., Kasyanova A. N. Taste as the main determinant factor of human health formation from birth. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2018;2:33–37. (In Russ.) doi: 10.26442/2413–8460_2018.2.33–37.
- Захарова И. Н., Мачнева Е. Б., Дмитриева Ю. А., Касьянова А. Н. Вкус – детерминанта формирования здоровья человека с рождения. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2018;2:33–37. doi: 10.26442/2413–8460_2018.2.33–37.
59. Zakharova I.N., Dmitriyeva Yu.A., Machneva E. B., Kasyanova A. N. Physiology of taste perception: the role of genetic and environmental factors in the formation of taste preferences. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2018;63(4):23–29 (in Russ). doi: 10.21508/1027–4065–2018–63–4–23–29.
- Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Мачнева Е. Б., Касьянова А. Н. Физиология вкусового восприятия: роль генетических и средовых факторов в формировании вкусовых предпочтений. *Рос вестн перинатол и педиатр.* 2018;63(4):23–29. doi: 10.21508/1027–4065–2018–63–4–23–29.
60. Steinbach S., Reindl W., Dempfle A. et al. Smell and taste in inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2013;8(9):e73454. doi: 10.1371/journal.pone.0073454.
61. Zopf Y., Rabe C., Kollmann S. et al. Alterations of taste perception in Crohn's disease and their dependency on disease activity and nutritional behavior. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(7):617–21. doi: 10.1097/MCG.0b013e31818ac9f1.
62. Melis M., Mastinu M., Sollai G. et al. Taste Changes in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Associations with PROP Phenotypes and polymorphisms in the salivary protein, Gustin and CD36 Receptor Genes. *Nutrients.* 2020;12(2):409. doi: 10.3390/nu12020409.
63. Xiong X., Cheng Z., Wu F. et al. Berberine in the treatment of ulcerative colitis: A possible pathway through Tuft cells. *Biomed Pharmacother.* 2021;134:111129. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111129.
64. Mineev V.N., Nyoma M. A., Trofimov V. I. Ectopic taste buds TAS2R31 in blood serum in different types of bronchial asthma. *Pacific Medical Journal.* 2021;1:68–71. doi: 10.34215/1609–1175–2021–1–68–71.
- Минеев В. Н., Нёма М. А., Трофимов В. И. Эктопические вкусовые рецепторы TAS2R31 в сыворотке крови при различных вариантах бронхиальной астмы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;1:68–71. doi: 10.34215/1609–1175–2021–1–68–71.
65. Mineev V.N., Trofimov V. I., Nyoma M. A., Kuzikova A. A. Bitter taste receptors in serum of patients with asthma (a hypothesis). *Pulmonology.* 2017;27(5):567–572. (In Russ.) doi: 10.18093/0869–0189–2017–27–5–567–572.
- 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.
66. Laffitte A., Neiers F., Briand L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(4):379–85. doi: 10.1097/MCO.0000000000000058.
67. Smith N.J., Grant J. N., Moon J. I. et al. Critically evaluating sweet taste receptor expression and signaling through a molecular pharmacology lens. *FEBS J.* 2021;288(8):2660–2672. doi: 10.1111/febs.15768.
68. Melo S.V., Agnes G., Vitolo M.R. et al. Evaluation of the association between the TAS1R2 and TAS1R3 variants and food intake and nutritional status in children. *Genet Mol Biol.* 2017;40(2):415–420. doi: 10.1590/1678–4685-GMB-2016–0205.
69. Jiang P., Cui M., Zhao B. et al. Identification of the cyclamate interaction site within the transmembrane domain of the human sweet taste receptor subunit T1R3. *J Biol Chem.* 2005;280(40):34296–305. doi: 10.1074/jbc.M505255200.
70. Pioltine M.B., de Melo M.E., Santos A. S. et al. Genetic Variations in Sweet Taste Receptor Gene Are Related to Chocolate Powder and Dietary Fiber Intake in Obese Children and Adolescents. *J Pers Med.* 2018;8(1):7. doi: 10.3390/jpm8010007.
71. Lee A.A., Owyang C. Sugars, Sweet Taste Receptors, and Brain Responses. *Nutrients.* 2017;9(7):653. doi: 10.3390/nu9070653.
72. Neiers F., Canivenc-Lavier M.C., Briand L. What Does Diabetes “Taste” Like? *Curr Diab Rep.* 2016;16(6):49. doi: 10.1007/s11892–016–0746–2.
73. Lee R.J., Kofonow J.M., Rosen P.L. et al. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity. *J Clin Invest.* 2014;124(3):1393–405. doi: 10.1172/JCI72094.
74. Baker E.H., Baines D.L. Airway Glucose Homeostasis: A New Target in the Prevention and Treatment of Pulmonary Infection. *Chest.* 2018;153(2):507–514. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.031.
75. Garnett J.P., Baker E. H., Baines D.L. Sweet talk: insights into the nature and importance of glucose transport in lung epithelium. *Eur Respir J.* 2012;40(5):1269–76. doi: 10.1183/09031936.00052612.

76. Mineev V.N., Nyoma M. A., Sorokina L. N. et al. Gustometry in various variants of bronchial asthma: Sensitivity thresholds for bitter and sweet taste. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya* 2021;23(1):117–126. (in Russ.) doi: 10.15789/1563–0625-GIV-2070.
- Минеев В. Н., Нёма М. А., Сорокина Л. Н. Густометрия при различных вариантах бронхиальной астмы (Пороги вкусовой чувствительности к горькому и сладкому вкусу). *Медицинская иммунология*. 2021;23(1):117–126. doi: 10.15789/1563–0625-GIV-2070.
77. Malki A., Fiedler J., Fricke K. et al. Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes. *J Leukoc Biol*. 2015;97(3):533–45. doi: 10.1189/jlb.2A0714–331RR.
78. Liggett S. B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(6):721–31. doi: 10.1517/14728222.2013.782395.
79. Yang D., Zhou Q., Labroska V. et al. G protein-coupled receptors: structure- and function-based drug discovery. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):7. doi: 10.1038/s41392–020–00435-w.
80. Dagan-Wiener A., Di Pizio A., Nissim I. et al. BitterDB: taste ligands and receptors database in 2019. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1): D1179–D1185. doi: 10.1093/nar/gky974.
81. Robinett K.S., Koziol-White C.J., Akoluk A. et al. Bitter taste receptor function in asthmatic and nonasthmatic human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(4):678–83. doi: 10.1165/rcmb.2013–0439RC.
82. Sharma P., Panebra A., Pera T. et al. Antimitogenic effect of bitter taste receptor agonists on airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310(4): L365–76. doi: 10.1152/ajplung.00373.2015.
83. Syed S.A., Sherwani N.Z.F., Riaz B. et al. Short-Term Effect of Inhaled Salbutamol on Heart Rate in Healthy Volunteers. *Cureus*. 2021;13(3): e13672. doi: 10.7759/cureus.13672.
84. Foster S.R., Porrello E. R., Purdue B. et al. Expression, regulation and putative nutrient-sensing function of taste GPCRs in the heart. *PLoS One*. 2013;8(5): e64579. doi: 10.1371/journal.pone.0064579.
85. Yuan G., Jing Y., Wang T. et al. The bitter taste receptor agonist-induced negative chronotropic effects on the Langendorff-perfused isolated rat hearts. *Eur J Pharmacol*. 2020;876:173063. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173063.
86. Heaney M.L., Golde D. W. Soluble receptors in human disease. *J. Leukoc. Biol*. 1998; 64(2): 135–146. doi: 10.1002/jlb.64.2.135.
87. Zehentner S., Reiner A. T., Grimm C., Somoza V. The Role of Bitter Taste Receptors in Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):5891. doi: 10.3390/cancers13235891.