

УДК 616.248-078:612.1:612.285.1/.87

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-68-71

Эктопические вкусовые рецепторы TAS2R31 в сыворотке крови при различных вариантах бронхиальной астмы

В.Н. Минеев, М.А. Нёма, В.И. Трофимов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценить уровень экспрессии рецепторов горького вкуса TAS2R31 в сыворотке крови при различных вариантах бронхиальной астмы (БА). **Материал и методы.** Обследовано 10 практически здоровых лиц и 51 пациент с БА (35 с аллергической и 16 с неаллергической формой). Содержание рецепторов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. **Результаты.** Уровень рецепторов горького вкуса TAS2R31 в сыворотке крови практически здоровых лиц не имел статистически значимого различия с аналогичным у пациентов, страдавших БА. Однако при неаллергическом варианте заболевания уровень TAS2R31 был в 1,7 раза выше, чем при аллергическом. Оба варианта БА характеризовала обратная корреляционная связь концентрации TAS2R31 и показателей функции внешнего дыхания, отражающих проходимость бронхов среднего и мелкого калибров. При аллергической БА статистическую значимость продемонстрировала прямая зависимость между сывороточными концентрациями TAS2R31 и общего иммуноглобулина Е, кортизола, фактора некроза опухоли- α . Обнаружена прямая связь уровня рецептора с выраженностью базофилии периферической крови, а также содержанием макрофагов, нейтрофилов и бронхиального эпителия в мокроте. При неаллергической БА статистически значимую зависимость с уровнем рецептора в сыворотке крови обнаружили такие клинические феномены, как лекарственная и грибковая сенсibilизация, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, проведение глюкокортикоидной терапии. **Заключение.** Полученные данные представляют дополнительные факты для подтверждения гипотезы о негативной регуляции мембранных рецепторов TAS2R плазматическими растворимыми вкусовыми рецепторами. Дальнейшая разработка проблемы должна быть направлена на сопоставление экспрессии мембранных и свободных плазматических вкусовых рецепторов TAS2R.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ectopic taste buds, bitter taste buds, TAS2R31

Поступила в редакцию 14.01.2021 г. Получена после доработки 18.02.2021 г.

Для цитирования: 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

Для корреспонденции: Нёма Михаил Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Чернуцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8); ORCID: 0000-0002-1268-9795; e-mail: nyoma1@yandex.ru

Ectopic taste buds TAS2R31 in blood serum in different types of bronchial asthma

V.N. Mineev, M.A. Nyoma, V.I. Trofimov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Objective: To estimate the expression level of bitter taste buds TAS2R31 in blood serum in different variations of bronchial asthma (BA). **Methods:** 10 practically healthy people and 51 patients having BA (35 having allergic and 16 – non-allergic form). The concentration of the buds in blood serum was defined using immunoenzyme method. **Results:** Bitter taste buds' TAS2R31 concentration in blood serum of the practically healthy people didn't have statistically significant difference from the same in patients having BA. However in case of non-allergic course of disease the level of TAS2R31 was 1.7 times higher than in the event of allergic one. Both BA variations were characterized by inverse correlation of the concentration TAS2R31 and external breath functioning indicators reflecting patency of bronchi of the average and little caliber. In case of allergic BA statistical significance was demonstrated by direct correlation between serum concentrations of the TAS2R31 and general immunoglobulin E, cortisol, factor of tumor-a necrosis. Direct correlation between the level of buds with the increased emphasis on basophilia of the peripheral blood, and also content of macrophages, neutrophils and bronchial epithelium in mucus was found. In case of non-allergic BA such clinical phenomena as medicinal and fungi sensitization, myocardial infarction in anamnesis, conducting glucocorticoid therapy defined statistically significant correlation with the level of buds in blood serum. **Conclusions:** Findings provide additional facts to prove hypothesis about negative regulation of the membrane buds TAS2R by plasma soluble taste buds. Further issue development should be directed to matching expression of the membrane and free plasma taste buds TAS2R

Keywords: bronchial asthma, ectopic taste buds, bitter taste buds, TAS2R31

Received 14 January 2021; Revised 18 February 2021

For citation: Mineev VN, Nyoma MA, Trofimov VI. 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

Corresponding author: Mikhail A. Nyoma, MD, PhD, docent, Hospital Therapy Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1268-9795; e-mail: nyoma1@yandex.ru

Данная работа служит продолжением исследований в развитие идеи, высказанной ранее, о возможной роли так называемых растворимых рецепторов горького вкуса в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Была сформулирована гипотеза о свободных вкусовых рецепторах, как о важном звене, интегрирующем взаимодействие лигандов и их мембраносвязанных рецепторов с функцией негативной регуляции при БА [1, 2].

Следует отметить, что работы, посвященные роли эктопических (расположенных вне «канонической локализации») сенсорных рецепторов (вкусовых, обонятельных, фоторецепторов) в патологии человека, в отечественной литературе отсутствуют. Интерес к этой стороне патогенеза целого ряда заболеваний оправдан и в силу того, что эктопические сенсорные рецепторы обнаружены практически во всех органах и тканях, и на основе этих открытий уже начата разработка подходов к таргетной терапии, в том числе БА [3, 4].

Известно, что на гладких мышцах бронхов человека экспрессированы эктопические рецепторы горького вкуса (TAS2Rs – taste type 2 receptors), в том числе такие их субтипы, как TAS2R10, TAS2R14 и TAS2R31 [5]. Каждый из перечисленных субтипов способен опосредовать бронходилатацию, причем уровень их экспрессии в четыре раза выше, чем уровень экспрессии β_2 -адренорецепторов, сопряженных, как и рецепторы горького вкуса, с G-белком. Именно это обстоятельство считается важным с позиций создания нового класса бронходилататоров [6].

Цель исследования: оценить уровень экспрессии рецептора TAS2R31 в сыворотке крови при различных вариантах БА.

Материал и методы

Обследовано 10 практически здоровых лиц и 51 пациент с БА: 35 с аллергической (атопической) и 16 – с неаллергической (инфекционно-зависимой) формой заболевания. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2019). Все больные наблюдались в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Проводили комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее кроме стандартных процедур цитологический и бактериологический анализы мокроты, аллергологическое исследование и исследование функции внешнего дыхания. Атопическую форму заболевания диагностировали у лиц, страдавших БА, с положительными результатами аллергопроб и отягощенным аллергологическим анамнезом.

Содержание TAS2R31 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом согласно инструкции к тест-системе фирмы Cloud-Clone Corp. (США) в парных образцах при спектрофотометрии на инфракрасном анализаторе StatFax 303+ (Awareness

Technology Inc., США) с длиной волны 450 нм путем построения калибровочной кривой «от точки к точке». Исследуемые выборки соответствовали нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова. Для статистического анализа использованы t-критерий Стьюдента и критерии корреляции Пирсона (r), Спирмена (ρ) и Кендалла (τ).

Результаты исследования

Уровень рецепторов горького вкуса TAS2R31 в сыворотке крови практически здоровых лиц равнялся $2,42 \pm 0,44$ нг/мл. Этот показатель не имел статистически значимого различия с аналогичным у пациентов, страдавших БА. Однако при неаллергическом варианте заболевания уровень TAS2R31 был в 1,7 раза выше, чем при аллергическом – $3,13 \pm 0,59$ и $1,83 \pm 0,11$ нг/мл, соответственно ($df=16,150$, $t=-2165$, $p=0,046$). По всей выборке статистически значимого различия по содержанию исследуемого рецептора в сыворотке крови мужчин (28 человек) и женщин (33 человека) определено не было: $2,69 \pm 0,36$ и $1,92 \pm 0,14$ нг/мл, соответственно ($p>0,05$).

При обоих вариантах заболевания в ряде ситуаций выявлена обратная корреляционная зависимость между содержанием TAS2R31 в сыворотке крови и показателями функции внешнего дыхания, характеризующими бронхиальную проходимость. Иными словами, снижение бронхиальной проходимости коррелировало с высокими уровнями экспрессии рецептора. Так, отмечена слабая связь между концентрацией TAS2R31 и индексом Генслера при атопической БА до применения бронхолитика ($\tau=-0,375$; $n=33$, $p=0,032$), а при неатопической БА – после его применения ($\tau=-0,390$; $n=15$, $p=0,042$). Для индекса Тиффно обратная связь средней силы зарегистрирована при неатопической БА до применения бронхолитика: $\rho=-0,539$; $n=15$, $p=0,038$. Также при неатопической БА обратная связь средней силы между концентрацией TAS2R31 в сыворотке крови и мгновенной скоростью выдоха 50 и 75% объема форсированной жизненной емкости легких обнаружена после применения бронхолитика: $\rho=-0,518$ ($n=15$, $p=0,048$) и $\rho=-0,547$ ($n=14$, $p=0,043$), соответственно.

При аллергической БА статистическую значимость также продемонстрировала зависимость между сывороточными концентрациями TAS2R31 и общего иммуноглобулина Е ($\rho=-0,410$; $n=32$, $p=0,020$), кортизола ($\rho=-0,623$; $n=12$, $p=0,030$), фактора некроза опухоли- α ($\rho=-0,783$; $n=7$, $p=0,037$). Обнаружена прямая связь уровня рецептора сыворотки с уровнем базофилии периферической крови ($\tau=0,273$; $n=34$, $p=0,024$), а также содержанием макрофагов, нейтрофилов и бронхиального эпителия в мокроте: $\tau=0,537$ ($n=14$, $p=0,048$), $\tau=-0,653$ ($n=14$, $p=0,011$) и $\tau=0,558$ ($n=16$, $p=0,025$), соответственно.

При неаллергической БА статистически значимую зависимость с уровнем TAS2R31 в сыворотке крови

продемонстрировали такие клинические феномены, как лекарственная сенсibilизация ($r=0,517$; $n=16$, $p=0,040$), грибковая сенсibilизация ($r=0,751$; $n=15$, $p=0,001$), наличие инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе ($r=0,537$; $n=14$, $p=0,048$), глюкокортикоидная терапия и в том числе парентеральная – $r=-0,644$ ($n=16$, $p=0,007$) и $r=-0,743$ ($n=16$, $p=0,001$), соответственно.

Обсуждение полученных данных

Анализ результатов лабораторных и функциональных показателей возвращает нас к мысли, обнаруженной еще в 1985 г. Г.Б. Федосеевым, С.С. Жихаревым и другими исследователями, о том, что аллергическая и неаллергическая БА – разные заболевания по конституциональной природе, патогенам внешней среды, клеточным и субклеточным механизмам, причем неаллергический (инфекционно-зависимый) вариант рассматривался авторами как истинно легочная патология – «болезнь органа» [7]. Действительно, хотя эта гипотеза имеет целый ряд доказательств, с позиции причинности упомянутые варианты БА рассматриваются, по существу, как альтернативные, исходя из различий в связях внутренних механизмов (биологических дефектов) и внешнего воздействия (аллергены, инфекция) [8]. Так, если при аллергическом варианте внешние факторы (аллергены) – преимущественно разрешающие, то при неаллергическом – этиологические. Однако, несмотря на существенность упомянутой гипотезы, необходимо отметить, что оба варианта БА имеют целый ряд общих патогенетических механизмов.

При анализе полученных данных следует в первую очередь обратить внимание на то, что при обоих вариантах заболевания выявлена обратная корреляционная связь концентрации TAS2R31 в сыворотке крови с показателями функции внешнего дыхания, характеризующими бронхиальную проходимость (индексы Генслера и Тиффно). Иными словами, снижение бронхиальной проходимости коррелировало с высоким уровнем экспрессии этого рецептора.

Следует обратить внимание на то, что ранее при БА обратная корреляция была выявлена между объемом форсированного выдоха за первую секунду, пробой Тиффно и уровнем экспрессии рецептора горького вкуса TAS2R5 на лейкоцитах периферической крови [9], а также между экспрессией плазматических рецепторов горького вкуса TAS2R38 и пиковой объемной скоростью вдоха и мгновенной скоростью выдоха 50% объема форсированной жизненной емкости легких [1]. Отметим, что оба этих показателя отражают проходимость дыхательных путей на уровне трахеи, крупных и средних бронхов, где вкусовые рецепторы представлены в большом количестве.

С другой стороны, при неаллергическом варианте заболевания выявлена обратная корреляционная связь сывороточного содержания TAS2R31 и пока-

зателей, характеризующих проходимость бронхов среднего и мелкого калибра (мгновенная скорость выдоха 75 и 50% объема форсированной жизненной емкости легких). Определенные различия корреляций указанных вкусовых рецепторов (TAS2R31 и TAS2R38) с показателями функции внешнего дыхания связаны, по-видимому, с их различной экспрессией на разных участках бронхиального дерева. Следует заметить, что статистически значимые корреляции выявлены только с показателями, полученными после применения бронхолитика (атровента). Этот факт не кажется удивительным, учитывая, что высокая терапевтическая эффективность М-холинолитиков при неаллергической БА считается одним из основных дифференциально-диагностических признаков, отличающих этот вариант от atopического (аллергического) [10]. Вместе с тем отметим, что снижение проходимости бронхов среднего и мелкого калибра на нашем материале соответствовало высоким уровням экспрессии TAS2R31.

Заслуживает внимания и прямая корреляционная связь, выявленная при неаллергической БА, высокой концентрации TAS2R31 в сыворотке крови с лекарственной и грибковой сенсibilизацией. Также представляет интерес определенная только при неаллергическом варианте БА прямая корреляционная связь сывороточного содержания TAS2R31 с наличием инфаркта миокарда в анамнезе. Известно, что целый ряд вкусовых рецепторов локализуется в миокарде и сосудистой сети сердца – подробно этот аспект проблемы рассматривается в интересном обзоре «Горький вкус в твоём сердце», опубликованном в журнале *Frontiers in Physiology* в 2020 г. [11]. Добавим, что некоторые генетические полиморфизмы, касающиеся рецептора горького вкуса TAS2R50, ассоциированы с риском развития инфаркта миокарда [12].

Что касается аллергического варианта БА, то стоит вначале обратить внимание на показанную нами прямую связь между экспрессией TAS2R31 и содержанием макрофагов в мокроте, а также с базофилией периферической крови. Важность подобной корреляции связана с тем, что в легочных макрофагах обнаружена экспрессия целого ряда рецепторов горького вкуса, включая TAS2R31, что может указывать на один из его возможных источников [13]. Кроме этого, возможными продуцентами этого рецептора могут быть такие иммунные клетки, как базофилы, натуральные киллеры, В- и Т-лимфоциты, а также моноциты и дендритные клетки, на мембранах которых обнаружен TAS2R31 [14].

Весьма существенна обратная корреляционная связь уровня экспрессии TAS2R31 и содержания общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови при аллергическом варианте БА. Подобная связь в отношении рецептора TAS2R38 выявлена нами ранее при факторном анализе. Было высказано предположение, что растворимые в плазме рецепторы (например, TAS2R38) играют протективную роль не только в регуляции

синтеза иммуноглобулина Е, но и в выработке целого ряда цитокинов, прежде всего – провоспалительных [15]. Интересно также, что в настоящем исследовании была обнаружена отрицательная корреляция между концентрациями TAS2R31 и фактора некроза опухоли- α в плазме крови.

Весьма существенна для характеристики особенностей экспрессии изучаемого рецептора при БА выявленная при неаллергическом варианте заболевания обратная корреляционная связь между его уровнем и применением в клинике глюкокортикоидов. При этом наличие глюкокортикоидной терапии соответствовало высоким концентрациям TAS2R31. Неудивительна в этом плане, учитывая универсальность эффектов глюкокортикостероидов, и аналогичная корреляционная связь с уровнем кортизола в плазме крови при аллергической БА. Отметим, что возможные механизмы образования эктопических плазматических вкусовых рецепторов к горькому вкусу при БА (шеддинг экстрамембранной части этих рецепторов за счет ограниченного протеолиза с участием металлопротеиназы ADAM, альтернативный сплайсинг мРНК, высвобождение их в процессе программируемой клеточной гибели) рассмотрен нами ранее [1].

Заключение

Данные об особенностях экспрессии рецептора TAS2R31 при БА представляют дополнительные факты для подтверждения гипотезы о возможной негативной регуляции мембранных TAS2Rs плазматическими растворимыми вкусовыми рецепторами. Дальнейшая разработка проблемы будет направлена на сопоставление экспрессии мембранных и свободных плазматических TAS2Rs.

Отметим, что к настоящему времени экспериментально доказана протективная роль активации различных эктопических рецепторов горького вкуса в отношении ключевых механизмов формирования аллергической БА (гиперреактивность бронхов, гиперсекреция слизи, аллерген-индуцированное воспаление и ремоделирование бронхов). Подчеркнем, что развивается новое направление в лечении БА – таргетная терапия, при которой мишенью могут стать эктопические вкусовые рецепторы.

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

Источник финансирования: работа частично поддержана грантом в 2019 г. по итогам конкурса научных работ молодых кандидатов наук вузов, расположенных на территории Санкт-Петербурга (диплом серии ПСП № 19517).

Литература / References

1. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу сыворотки крови при бронхиальной астме (гипотеза). *Пульмонология*. 2017;27(5):567–72. [Mineev VN, Trofimov VI, Nyoma MA, Kuzikova AA. Bitter taste receptors in serum of patients with asthma (a hypothesis). *Pulmonologiya*. 2017;27(5):567–72 (In Russ).]
2. Минеев В.Н. Эктопические обонятельные рецепторы в респираторной системе. *Пульмонология*. 2019;29(6):734–8. [Mineev VN. Ectopic olfactory receptors in the respiratory system. *Pulmonologiya*. 2019;29(6):734–8 (In Russ).]
3. Lee SJ, Depoortere I, Hatt H. Therapeutic potential of ectopic olfactory and taste receptors. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(2):116–38.
4. Nayak AP, Villalba D, Deshpande DA. Bitter taste receptors: An answer to comprehensive asthma control? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(10):48. doi: 10.1007/s11882-019-0876-0
5. Robinett KS, Koziol-White CJ, Akoluk A, An SS, Panettieri RA Jr, Liggett SB. Bitter taste receptor function in asthmatic and nonasthmatic human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(4):678–83.
6. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(6):721–31.
7. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2005;3:68–85. [Mineev VN. Konceptsiya bronhial'noj astmy kak membrano-receptornoj patologii. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*. 2005;3:68–85 (In Russ).]
8. Федосеев Г.Б., Батагов С.Я., Минеев В.Н., Немцов В.И. Проблемы причинности во внутренней патологии. *Терапевтический архив*. 1987;10:136–40. [Fedoseev GB, Batagov SYa, Mineev VN, Nemtsov VI. Problemy prichinnosti vo vnutrennej patologii. *Terapevticheskiy arhiv*. 1987;10:136–40 (In Russ).]
9. Orsmark-Pietras C, James A, Konradsen JR, Nordlung B, Söderhäll C, Pulkkinen V, et al. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. *Eur Respir J*. 2013;42:65–78.
10. Федосеев Г.Б. *Частная аллергология*. Т. 2. СПб.: Нордмед-Издат, 2001. [Fedoseev GB. *Chastnaya allergologiya*. Vol 2. St. Petersburg: Nordmed-Izdat; 2001 (In Russ).]
11. Bloxham CJ, Foster SR, Thomas WG. A bitter taste in your heart. *Front Physiol*. 2020;11:431. doi: 10.3389/fphys.2020.00431
12. Shiffman D, O'Meara ES, Bare LA, Shiffman D, ES, Bare LA, et al. Association of gene variants with incident myocardial infarction in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:173–9.
13. Grassin-Delyle S, Salvator H, Mantov N, Abrial C, Brollo M, Faisy C, 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
14. TAS2R31. *Human Protein Atlas*. URL: www.proteinatlas.org/ENSG00000256436-TAS2R31
15. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Кузикова А.А. Рецепторы к горькому вкусу и общий IgE в сыворотке крови при аллергической бронхиальной астме у женщин. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2017;3:35–40. [Mineev VN, Trofimov VI, Sorokina LN, Nyoma MA, Kuzikova AA. Blood serum bitter taste receptors and total IgE in allergic bronchial asthma in women. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2017;3:35–40 (In Russ).]