

© В.Н.Минеев, В.И.Трофимов, М.А.Нёма, Т.С.Васильева, А.А.Кузикова, 2018
УДК [616.248 : 616.612-001] : 616.15 : 612.815.1
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-69-74

*В.Н. Минеев**, *В.И. Трофимов*, *М.А. Нёма*, *Т.С. Васильева*, *А.А. Кузикова*

УРОВЕНЬ ПЛАЗМЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ К ГОРЬКОМУ ВКУСУ TAS2R38 И СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Кафедра госпитальной терапии им. акад.М.В.Черноруцкого, Научно-исследовательский институт ревматологии и аллергологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

V.N. Mineev, V.I. Trofimov, M.A. Nyoma, T.S. Vasiljeva, A.A. Kuzikova

PLASMA LEVEL OF BITTER TASTE RECEPTORS TAS2R38 AND GLOMERULAR FILTRATION RATE IN BRONCHIAL ASTHMA

The Department of hospital therapy named after academician.M.V.Chernorutskii, Research Institute of rheumatology and allergology Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ – оценить взаимосвязь скорости клубочковой фильтрации при бронхиальной астме (БА) в сопоставлении с плазматическим уровнем рецепторов к горькому вкусу TAS2R38. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 23 практически здоровых и 52 больных с бронхиальной астмой. Уровень экспрессии TAS2R38 в плазме крови определяли иммуноферментным методом. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-EPI. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены достоверные различия уровней рецепторов TAS2R38 между мужчинами и женщинами в группе больных с аллергической БА, причем у женщин эти уровни наиболее низкие. Выявлено достоверное снижение рСКФ при неаллергическом варианте БА по сравнению с аллергическим вариантом заболевания, причем только у женщин это снижение достигает статистически значимой величины. При проведении факторного анализа выявлено, что уровень рецепторов к горькому вкусу TAS2R38 с высокой негативной факторной нагрузкой связан с расчетной скоростью клубочковой фильтрации. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выдвигается гипотеза о возможной регуляторной (протективной) функции плазменных (растворимых) рецепторов TAS2R38 в отношении соответствующих мембранных рецепторов, экспрессированных на клетках почечных структур (клубочков и канальцев) при бронхиальной астме у женщин.

Ключевые слова: бронхиальная астма, рСКФ, хроническая болезнь почек, рецепторы к горькому вкусу, плазменные рецепторы TAS2R38

ABSTRACT

THE AIM: to investigate the glomerular filtration rate compared with the plasma level of bitter taste receptors TAS2R38 in asthma. **PATIENTS AND METHODS.** 23 practically healthy persons and 52 patients with bronchial asthma were examined. The blood plasma TAS2R38 level was determined by an enzyme immunoassay. Glomerular filtration rate (eGFR) by CKD-EPI was estimated. **RESULTS.** There were significant differences in TAS2R38 receptor levels between men and women with allergic asthma, and in women these levels are the lowest. There was a significant decrease in eGFR in the non-allergic variant of asthma compared with the allergic variant of the disease, and only in women this decrease reaches a statistically significant value. When conducting a factor analysis, it was revealed that the level of bitter taste receptors TAS2R38 is associated with an estimated glomerular filtration rate with a high negative factor load. **THE CONCLUSION.** A hypothesis is advanced on the possible regulatory (protective) function of plasma (soluble) TAS2R38 receptors in relation to the corresponding membrane receptors expressed on the cells of the kidney structures (glomeruli and tubules) in bronchial asthma in women.

Keywords: bronchial asthma, eGFR, chronic kidney disease, bitter taste receptors, plasma receptors TAS2R38

ВВЕДЕНИЕ

Наш интерес к экстраоральным вкусовым рецепторам связан с тем необычным фактом, который обнаружили к своему удивлению американ-

ские ученые [1], – выявлена экспрессия рецепторов к горькому вкусу в респираторной системе (в частности, на гладкомышечных клетках бронхов человека), а также на эпителиальных клетках легких, лимфоцитах, макрофагах, тучных и других клетках, что указывает на участие этих рецепторов, в частности, в мышечной релаксации, ингибировании продукции медиаторов воспаления [2, 3].

*Минеев В.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии, НИИ ревматологии и аллергологии. Тел.: 8(921)359-62-95, e-mail: vnmineev@mail.ru

Ранее нами рассмотрены возможные пути участия экстраоральных рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) в патогенезе бронхиальной астмы БА [4]. Учитывая, что при БА повышен риск формирования хронической болезни почек (ХБП) [5], а участие экстраоральных рецепторов к горькому вкусу в патогенезе ХБП практически не изучалось, за исключением нескольких исследований (в эксперименте [6], в клинической практике при Балканской эндемичной нефропатии [7]), нами было решено исследовать скорость клубочковой фильтрации при БА в сопоставлении с плазматическим уровнем рецепторов к горькому вкусу TAS2R38.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 23 практически здоровых добровольца и 52 больных с БА. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2016). Все больные находились в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

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

Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКD-EPI, рекомендуемой в настоящее время к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки скорости клубочковой фильтрации.

Статистический анализ результатов исследований выполнен с помощью программы SPSS для Windows (Statistical Package for the Social Science) – (русифицированная версия 21.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены данные об уровне вкусовых рецепторов TAS2R38 в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) при различных вариантах БА.

Уровни вкусовых рецепторов TAS2R38 при обоих вариантах БА существенно не различаются, однако выявляются достоверные различия между мужчинами и женщинами в группе больных с аллергической БА, причем у женщин уровень TAS2R38 рецепторов наиболее низкий. Отметим, что уровни рецепторов TAS2R38 у практически здоровых женщин составляют $13,30 \pm 2,22$ нг/мл, $n=23$, что достоверно выше, чем у женщин, страдающих аллергической БА ($p=0,013$).

Что касается СКФ, то выявлено ее достоверное снижение при неаллергическом варианте БА по сравнению с аллергическим вариантом заболевания, причем только у женщин это снижение достигает статистически значимого уровня (см. табл. 1).

Следующим шагом анализа возможных соотношений вкусовых TAS2R38-рецепторов и скорости клубочковой фильтрации при БА у женщин явилось проведение факторного анализа, который, как известно, позволяет выявлять и оценивать «скрытые», но объективно существующие закономерности исследуемого процесса.

Величина критерия сферичности Бартлетта ($p<0,001$); критерия адекватности выборки Кайзера–Мейера–Олкина (0,497) свидетельствуют о возможности выполнения факторного анализа. В него мы включили (табл. 2) информацию о тех параметрах, которые характеризуют как само заболевание – БА (тяжесть заболевания; показатели бронхиальной обструкции; IL-4, направляющий развитие иммунного ответа по Th2 пути), так и известную клеточную экспрессию TAS2R38-рецепторов на мембранах лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов периферической крови [8].

Таблица 1

Уровень вкусовых рецепторов TAS2R38 (нг/мл) в сыворотке крови и pСКФ (мл/мин/1,73 м²) при БА

Группа обследованных лиц	Вся группа обследованных лиц		Мужчины (I)		Женщины (II)	
	TAS2R38	pСКФ	TAS2R38	pСКФ	TAS2R38	pСКФ
Аллергическая БА (1)	$8,54 \pm 1,36$ $n=29$	$109,7 \pm 2,4$ $n=23$	$13,19 \pm 2,66$ $n=9$	$114,4 \pm 3,9$ $n=10$	$6,45 \pm 1,38$ $n=20$ $p_{I-II}=0,02$	$106,1 \pm 2,8$ $n=13$ $p_{I-II}=0,098$
Неаллергическая БА (2)	$11,45 \pm 1,97$ $n=19$ $p_{1-2}>0,05$	$94,3 \pm 2,3$ $n=23$ $p_{1-2}=0,00005$	$10,23 \pm 4,80$ $n=4$ $p_{1-2}>0,05$	$99,0 \pm 6,8$ $n=5$ $p_{1-2}=0,058$	$11,78 \pm 2,22$ $n=15$ $p_{1-2}=0,041$ $p_{I-II}>0,05$	$93,1 \pm 2,3$ $n=18$ $p_{1-2}=0,002$ $p_{I-II}>0,05$

Таблица 2

Результаты факторного анализа при БА у женщин

Фактор 1, дисперсия 34,8%		Фактор 2, дисперсия 26,3%		Фактор 3, дисперсия 13,3%	
ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитиком (л)	-0,895	Моноциты (10 ⁹ /л)	0,921	TAS2R38 (нг/мл)	-0,836
Raw после ингаляции бронхолитиком (см вод. ст. Чс/л)	0,856	Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	0,894	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	0,527
IL-4 (пг/мл)	0,769	Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,652	Лимфоциты (10 ⁹ /л)	0,364
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	-0,651	Лимфоциты (10 ⁹ /л)	0,558	IL-4 (пг/мл)	0,353
Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,463	TAS2R38 (нг/мл)	-0,209	Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	-0,311
Моноциты (10 ⁹ /л)	-0,209	IL-4 (пг/мл)	0,151	Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	0,172
TAS2R38 (нг/мл)	-0,204	ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитиком (л)	0,010	Моноциты (10 ⁹ /л)	0,096
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	0,165	Raw после ингаляции бронхолитиком (см вод. ст. Чс/л)	-0,010	Raw после ингаляции бронхолитиком (см вод. ст. Чс/л)	0,076
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	0,010	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	0,005	ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитиком (л)	-0,053

В результате было выделено 3 фактора. Фактор 1, отражающий, несомненно, состояние органа-мишени при БА. Это, прежде всего, состояние бронхиальной проходимости, причем на фоне теста с бронхолитиком. При этом весьма высокой факторной нагрузкой обладает такая компонента, как экспрессия IL-4, провоспалительного цитокина, связанного при БА с Th2-цитокиновым сигнальным путем.

Как известно, IL-4 по своей природе выступает в качестве плейотропного регулятора, так как взаимодействует с самыми разнообразными типами клеток (В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, НК-клетками, макрофагами, базофилами, тучными клетками, эозинофилами, нейтрофилами, фибробластами) [9].

Уместно вспомнить, что в настоящее время разрабатываются лечебные стратегии при тяжелом течении БА с использованием антагонистов IL-4, что приводит к снижению тяжести заболевания и частоты обострений [10].

Фактор 2 отражает участие при БА ключевых иммунных клеток в воспалении и формировании основных звеньев патогенеза заболевания, а также такую важную клиническую характеристику, как тяжесть заболевания.

Фактор 3 представляет наибольший интерес с точки зрения обсуждаемой проблемы, а именно: уровень рецепторов к горькому вкусу TAS2R38 с высокой негативной факторной нагрузкой связан с расчетной скоростью клубочковой фильтрации.

Думается, что фактор 3 отражает, по-видимому, регуляторную функцию плазменных рецепторов

TAS2R38 в отношении соответствующих мембранных рецепторов, экспрессированных как на клетках крови [11], так и на клетках почечных структур (клубочков и канальцев) [12].

Данный вывод строится на следующих положениях.

Во-первых, обнаружение в сыворотке крови больных с 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.

ОБСУЖДЕНИЕ

Один из возможных подходов к обсуждению – это рассмотрение вопроса с точки зрения концепции о так называемых растворимых рецепторах и их роли в патологии человека [13]. Данная концепция сама по себе представляет огромный интерес как с теоретической, так и практической стороны и рассмотрена в ряде обзоров [13–15].

В соответствии с ней можно предположить, что образование растворимого рецептора TAS2R38 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 целого ряда гормонов, цитокинов и хемокинов [13–15]. Важно, что вслед за шеддингом экстрамембранной части рецепторов наблюдается так называемый регулируемый интрамембранный протеолиз, который приводит

к высвобождению внутриклеточных фрагментов рецептора, принимающих участие в модуляции сигнальных путей [14].

Неслучайно в факторе 3, наряду с клетками периферической крови, уровень плазменных рецепторов TAS2R38 связан с обратной факторной нагрузкой такой компоненты, как IL-4, плазменный уровень которого регулирует экспрессию соответствующих растворимых рецепторов [13]. С этой точки зрения низкий уровень рецепторов TAS2R38, выявленный нами у женщин при БА, может рассматриваться как протективный механизм в отношении формирования ХБП при этом заболевании. С этой точки зрения также неслучайной, по-видимому, является прямая связь уровня плазменных рецепторов TAS2R38 в факторе 3 с такой компонентой, как тяжесть течения БА.

Дополнительно отметим, что IL-4, особенно его полиморфные варианты, рассматривается в целом ряде исследований [16] с точки зрения прогрессирования ХБП.

И еще, на наш взгляд, интересна и важна связь в факторе 3 уровня плазменных рецепторов TAS2R38 с нейтрофилами. Как хорошо известно, эти клетки принимают участие в неспецифической противомикробной защите и раннем воспалительном ответе на патоген.

Обращая на этот факт внимание, необходимо упомянуть те данные, которые свидетельствуют о том, что функция вкусовых рецепторов к горькому вкусу TAS2R 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»), 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» («чувство кворума») представляет несомненный научный и практический интерес, особенно учитывая возможность воздействия на эту систему коммуникации бактерий аналогами ацилированных лактонов гомосерина и другими молекулами [17].

Аспекты указанной проблемы касаются таких направлений исследований, как участие TAS2R, главным образом TAS2R38, экспрессированного в эпителии верхних дыхательных путей, в мукоци-

лиарном клиренсе, выработке оксида азота (NO), прямом антибактериальном эффекте, индивидуальной предрасположенности к респираторной инфекции [18].

Можно предположить, что рецепторы TAS2R38, экспрессированные в почечной ткани, выполняют в дыхательных путях аналогичную вышеупомянутой функцию. Во всяком случае проблема «quorum sensing» для *Pseudomonas aeruginosa* обсуждается при инфекции мочевыводящей системы [19], при этом показано, что на нейтрофилах экспрессированы рецепторы TAS2R38 в качестве сенсора для ацилированных лактонов гомосерина [11].

Обсуждаемый аспект будет неполным, если не упомянуть тот факт, что нейтрофилы являются одним из основных источников плазменного уровня NGAL (липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов). По некоторым данным [20, 21], NGAL обладает бактерицидными и целым рядом других свойств, рассматриваемых как нефропротективные.

Еще одно важное положение, упомянутое выше, – это экспрессия рецепторов к горькому вкусу Tas2r в почечной ткани. Семейство рецепторов Tas2r достаточно широко представлено в нефроне [6]: субтипы Tas2r105, Tas2r106, Tas2r105, Tas2r106, Tas2r110, Tas2r113, Tas2r114, Tas2r134, Tas2r143. Кроме этого, в нефроне представлен и α -гастдуцин (α -gustducin), являющийся специфичной для рецепторов α -субъединицей G-белка, участвующей в трансдукции горького вкуса.

Так, в частности, субтип Tas2r105 экспрессирован преимущественно в клубочках, и, как показано в эксперименте [6], его присутствие существенно влияет на структурные элементы нефрона (размеры клубочков и т.п.).

Что касается изучаемого субтипа Tas2r38, то согласно имеющимся данным [12], у людей выявлена с помощью специфических моноклональных антител высокая экспрессия рецепторов Tas2r38 в клубочках и меньшая – в канальцах почек.

Единственная клиническая работа, в которой изучали рецепторы к горькому вкусу при патологии почек – это исследование при балканской эндемической нефропатии [7].

Как известно, главные предполагаемые агенты при балканской эндемической нефропатии – это аристолоховая кислота, икотоксины, пλιοценовые лигниты и вирусы, которые вызывают поражение почек на фоне генетической предрасположенности [22]. В работе [7] было показано, что полиморфизм гена рецептора Tas2r43 определяет

предрасположенность к данному заболеванию, причем некоторые аллели (TAS2R43-W35/H212) обеспечивают протективный эффект в отношении развития заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подытоживая полученные данные, необходимо сделать некоторые выводы. Во-первых, нами впервые при БА при исследовании уровня плазменных рецепторов к горькому вкусу TAS2R38 была проанализирована связь этих уровней со скоростью клубочковой фильтрации как маркера ХБП. Было выявлено, что при аллергическом варианте БА у женщин существенно снижается уровень плазменных рецепторов к горькому вкусу TAS2R38.

С другой стороны – хотя расчетная скорость клубочковой фильтрации у женщин с БА находится в пределах нормальных величин, имеется достоверное снижение этого показателя при неаллергическом варианте заболевания по сравнению с аллергическим.

Во-вторых, проведение факторного анализа позволило выдвинуть гипотезу о возможной регуляторной (протективной) функции плазменных (растворимых) рецепторов TAS2R38 в отношении соответствующих мембранных рецепторов, экспрессированных на клетках почечных структур (клубочков и канальцев) при бронхиальной астме у женщин. При этом речь идет о возможности модуляции в нефроне активности рецепторов к горькому вкусу TAS2R, в частности TAS2R38, при БА для ограничения влияния на него самых разных веществ, обладающих опасными нефротоксическими характеристиками. Считается [23], что число горьких веществ, с которыми может столкнуться организм, потенциально не ограничено, при этом один и тот же рецептор способен связываться с десятками и сотнями значительно различающихся по химическому строению веществ, обладающих, в частности, предупредительным горьким вкусом.

В заключение подчеркнем, что исследования экстраоральных вкусовых рецепторов (не только к горькому вкусу) в клинической медицине только начинаются, понимание роли этих рецепторов в патологии еще далеко неполное, однако уже существующие экспериментальные данные дают основания предвидеть не только теоретическую значимость подобных исследований, но и важные практические выводы, касающиеся разработки совершенно новых лечебных подходов [24].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Deshpande DA, Wang WC, McIlmoyle EL et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med* 2010; 16:1299–1304
2. Ekoff M, Choi JH, James A et al. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(2):475-478
3. Grassin-Delyle S, Naline E, Devillier P. Taste receptors in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15(1):63-69
4. Минеев ВН, Кузикова АА, Нёма МА. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу при бронхиальной астме. *Мед академ журн* 2017; 17(2):105-110 [Mineev VN, Kuzikova AA, Nyoma MA. Vkusovy'e retseptory' k gor'komu vkusu pri bronhial'noi' astme. *Med Akad Zhurn* 2017; 17(2):105-110]
5. Минеев ВН, Васильева ТС, Деев ДМ. Существует ли риск развития хронической болезни почек у пациентов с бронхиальной астмой? *Нефрология* 2017; 21(4):40-47. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-4-40-47 [Mineev V.N., Vasilijeva T.S., Deev D.M. Is there any risk of developing chronic kidney disease in patients with bronchial asthma? *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2017; 21(4):40-47. (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-4-40-47]
6. Liu X, Gu F, Jiang L et al. Expression of bitter taste receptor Tas2r105 in mouse kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 458(4):733-738
7. Wooding SP, Atanasova S, Gunn HC et al. Association of a bitter taste receptor mutation with Balkan Endemic Nephropathy (BEN). *BMC Med Gene* 2012; 13:96
8. James A, Daham K, Dahlén B et al. Expression of bitter taste receptors on peripheral blood leukocytes from asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:A6752
9. Кетлинский СА, Симбирцев АС. Цитокины Фолиант, СПб., 2008; 549 с. [Ketlinskii' SA, Simbirtcev AS. Tcitokiny' Foliant, SPb., 2008; 549 s.]
10. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G et al. A Critical evaluation of anti-IL-13 and anti-IL-4 strategies in severe asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 170(2):122-131
11. Maurer S, Wabnitz GH, Kahle NA 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
12. <http://www.proteinatlas.org/ENSG00000257138-TAS2R38/tissue/kidney>
13. Heaney ML, Golde DW. Soluble receptors in human disease. *J Leukoc Biol* 1998; 64: 135-146
14. 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
15. Dreymueller 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
16. Vasudevan R, Norhasniza MN, Patimah I. Association of variable number of tandem repeats polymorphism in the IL-4 gene with end-stage renal disease in Malaysian patients. *Genet Mol Res* 2011; 10(2):943-947
17. Rasmussen TB, Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. *Int J Med Microbiol* 2006; 296(2-3):149-161
18. Douglas JE, Cohen NA. Taste receptors mediate sinonasal immunity and respiratory disease. *Int J Mol Sci* 2017; 18(2):437
19. Kumar R, Chhibber S, Harjai K. Quorum sensing is necessary for the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* during urinary tract infection. *Kidney Int* 2009; 76(3):286-292
20. Tong Z, Wu X, Ovcharenko D et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. *Biochem J* 2005; 391(Pt 2):441-448
21. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2): 407-413

22. Лазарова М, Паскалев Д, Киемени Б. Таинственная сущность балканской эндемической нефропатии. *Нефрология* 2007;11(2):39-44 [Lazarova M, Paskalev D, Kiemeni B. Tainstvennaia sushchnost' balkanskoi' e'ndemicheskoi' nefropatii. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2007;11(2):39-44 (In Russ..)]

23. Гиляров ДА, Сахарова ТА, Буздин АА. Молекулярные рецепторы вкусовых веществ. *Биоорганическая химия* 2009;35(1):5-14 [Giliarov DA, Saharova TA, Buzdin AA. Molekuliarny'e retseptory' vkusovy'kh veshchestv. *Bioorganicheskaiia himiia* 2009;35(1):5-14 (In Russ..)]

24. Avau B, Depoortere I. The bitter truth about bitter taste receptors: beyond sensing bitter in the oral cavity. *Acta Physiol (Oxf)* 2016; 216(4):407-420

Сведения об авторах:

Проф. Минеев Валерий Николаевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии, НИИ ревматологии и аллергологии, зам. директора по научной работе. Тел.: 8(921) 359-62-95, e-mail: vnmineev@mail.ru

Prof. Valery N. Mineev, MD, PhD, DMedSci
Affiliations. 197022 Russia, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy 17, building. 10. The first St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlova, Department of Hospital Therapy, Research Institute of Rheumatology and Allergology, vicedirector . Phone . 8(921)3596295, e-mail: vnmineev@mail.ru

Проф. Трофимов Василий Иванович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, зав. кафедрой госпитальной терапии, директор НИИ ревматологии и аллергологии. Тел.: +7-921-913-13-28, e-mail: trofvi@mail.ru

Prof. Vasily I. Trofimov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations. 197022 Russia, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy 17, building. 10. The first St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlova, Department of Hospital Therapy, Research Institute of Rheumatology and Allergology, Head Doctor of Medical Sciences. Phone. +7-921-913-13-28, e-mail: trofvi@mail.ru

Нёма Михаил Александрович, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии, ассистент. Тел.: +7-904-333-85-67, e-mail: nyoma1@yandex.ru

Nyoma Mikhail Alexandrovich, MD, PhD
Affiliations. 197022 Russia, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy 17, building. 10. The first St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlova, Department of Hospital Therapy, assistant. Phone +7-904-333-85-67, e-mail: nyoma1@yandex.ru

Васильева Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, поликлиника № 34, врач общей практики. Тел.: +7(921) 359-62-95, e-mail: tosa14@rambler.ru

Tatiana S. Vasilieva, MD, PhD
Affiliations. 197022 Russia, St. Petersburg, polyclinic No. 34, general practitioner. Phone 8(921) 359-62-95, e-mail: tosa14@rambler.ru

Кузикова Анастасия Андреевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лечебный факультет, студентка V курса. Тел.: +7 981-987-05-27, e-mail: livikivi@yandex.ru

Anastasia A. Kuzikova, student
Affiliations. 197022 Russia, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy 17, building. 10. The first St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlova, the Faculty of Medicine. Phone +7 981-987-05-27, e-mail: livikivi@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.08.2017

Принята в печать: 21.12.2017

Article received: 10.08.2017

Accepted for publication: 21.12.2017