10.15789/1563-0625-COS-3274

КОНЦЕПЦИЯ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Минеев В. Н. [1],
Нёма М. А. [1],
Сорокина Л. Н. [1],
Павлова А. С. [1],
Муркина Р. Г. [1]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения России

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-COS-3274

CONCEPT OF SOLUBLE RECEPTORS IN BRONCHIAL ASTHMA

Mineev V. N. [a],
Nyoma M. A. [a],
Sorokina L. N. [a],
Pavlova A. S. [a],
Murkina R. G. [a]

[a] First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov of Health Ministery of Russia

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-COS-3274

Резюме

Особенности функционирования растворимых рецепторов, главным образом, растворимых цитокиновых рецепторов, находятся в поле зрения исследователей, начиная с последнего десятилетия XX века. Интерес аллергологов, к проблеме растворимых рецепторов связан с тем, что при изучении патогенеза бронхиальной астмы (БА) разрабатываются направления, связанные с исследованиями эктопических хемосенсорных сигнальных систем, в частности, эктопических вкусовых рецепторов к горькому вкусу Tas2R, а также с исследованиями путей сигнализации рецептора конечных продуктов гликирования (Receptor for Advanced Glycation Endproducts – RAGE. В обоих исследованиях изучали при БА экспрессию растворимых рецепторов. В статье обсуждаются механизмы образования растворимых рецепторов: 1) протеолитическое расщепление существующего мембранного рецептора, 2) синтез и высвобождение растворимого рецептора, лишенного трансмембранного домена, посредством альтернативного сплайсинга мРНК, 3) высвобождение мембранных рецепторов в экзосомах. Рассматриваются возможные функциональные эффекты растворимых рецепторов: нейтрализация соответствующих лигандов (рецепторы-ловушки), перенос лигандов, стабилизация лигандов, связывание мембранных белков. Результаты исследований растворимых рецепторов в норме и патологии в некоторых случаях противоречивы и до конца не поняты. С другой стороны, растворимые рецепторы могут представлять собой перспективные терапевтические средства. Полученные нами ранее данные о возможной функции ряда растворимых рецепторов: Tas2R38, Tas2R31, Tas2R5 при исследовании больных с бронхиальной астмой рассматриваются с уже известных позиций функционирования растворимых рецепторов. Наиболее важными общими характеристиками изученных нами растворимых рецепторов при БА являются: 1) низкие плазменные уровни всех обсуждаемых Tas2R при аллергическом варианте бронхиальной астмы по сравнению с неаллергическим вариантом заболевания; 2) корреляционный анализ выявил обратную корреляционную связь плазменных уровней рецепторов Tas2R с показателями, характеризующими бронхиальную проходимость; 3) выявлена корреляционная связь Tas2R с моноцитарно-макрофагальными клетками, с клетками гранулоцитарного ряда, а также с реснитчатыми клетками бронхов. Судя по данным литературы и собственным данным, регулирующая роль растворимых форм рецепторов, участвующих в патогенезе бронхиальной астмы, прежде всего, цитокинов, а также sTas2R и sRAGE может рассматриваться сквозь призму функций соответствующих мембранных рецепторов. В этом случае растворимым формам рецепторов отводится роль белков-ловушек, блокирующих клеточные функции, опосредуемые мембранными рецепторами. При таком подходе при БА обсуждаемые растворимые рецепторы цитокинов и sRAGE оказывают положительный регуляторный эффект, а sTas2R – негативный. Учёт при БА баланса функций растворимых и мембраносвязанных рецепторов клеток, участвующих в

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-COS-3274

патогенезе заболевания, особенно важен при разработке потенциально новой таргетной терапии бронхиальной астмы, где мишенью являются рецепторы Tas2R и RAGE.

Ключевые слова: бронхиальная астма; растворимые рецепторы; цитокины; эктопические вкусовые рецепторы; рецепторы конечных продуктов гликирования; sTas2R; sRAGE.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-COS-3274

Abstract

The functioning of soluble receptors, mainly soluble cytokine receptors, has been of interest to researchers since the last decade of the 20th century. Allergists' interest in the problem of soluble receptors is related to our research into the pathogenesis of bronchial asthma (BA), specifically the development of ectopic chemosensory signaling systems, including ectopic bitter taste receptors Tas2R, and signaling pathways of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE). The expression of soluble receptors in BA was investigated in both studies. The article discusses the mechanisms of soluble receptor formation: 1) proteolytic cleavage of existing membrane receptors, 2) synthesis and release of soluble receptors lacking a transmembrane domain via alternative mRNA splicing, 3) release of membrane receptors in exosomes. Possible functional effects of soluble receptors are considered: neutralization of corresponding ligands (decoy receptors), ligand transport, ligand stabilization, and binding of membrane proteins. The results of studies of soluble receptors in health and disease are sometimes contradictory and not fully understood. Soluble receptors may represent promising therapeutic agents. Our previous data on the possible function of a number of soluble receptors: Tas2R38, Tas2R31, Tas2R5 in the study of patients with asthma are considered from the already known positions of the soluble receptors functioning.The most important characteristics of the soluble receptors studied in BA are: 1) lower plasma levels of all discussed Tas2Rs in allergic asthma compared to non-allergic; 2) inverse correlation between plasma Tas2R levels and bronchial resistance; 3) correlation of Tas2Rs with monocyte-macrophage cells, granulocytes and bronchial ciliated cells. The regulatory role of soluble receptors involved in asthma pathogenesis, mainly cytokines, as well as sTas2R and sRAGE, can be viewed through the corresponding membrane receptor functions. In this case, soluble forms of receptors play the role of decoy proteins that block functions mediated by membrane receptors. In this approach, in BA, the discussed soluble cytokine receptors and sRAGE have a positive regulatory effect, while sTas2R have a negative one. The balance of soluble and membrane-bound receptor functions in cells involved in asthma pathogenesis is crucial for developing potentially new targeted therapies for asthma, where Tas2R and RAGE receptors are the target.

Keywords: bronchial asthma, soluble receptors, cytokines, ectopic taste receptors, soluble receptor for advanced glycation-end products, sTas2R; sRAGE.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-COS-3274

“…*на самом деле природой* давно созданы
антицитокиновые механизмы контроля
и четко организована тонкая регуляция
любого возможного увеличения концентрации в тканях.
Уже локально в местах синтеза и действия цитокинов
клетки-мишени продуцируют особый тип
специфических рецепторов,
связывающих молекулы цитокинов
и блокирующих их биологическую активность” [1]

1 **Введение**

Наш интерес, астмологов, аллергологов, к проблеме так называемых растворимых рецепторов связан с тем, что разрабатываемые в настоящее время направления изучения патогенеза бронхиальной астмы (БА) связаны с исследованиями эктопических хемосенсорных сигнальных систем, в частности, эктопических вкусовых рецепторов к горькому вкусу Tas2R [2, 3, 4], а также с исследованиями путей сигнализации рецептора конечных продуктов гликирования (Receptor for Advanced Glycation Endproducts – RAGE) [5]. При этом важно, что в обоих исследованиях изучали при БА уровни растворимых (свободных, плазменных) рецепторов.

Особенности функционирования растворимых рецепторов, главным образом, растворимых цитокиновых рецепторов, находятся в поле зрения исследователей, начиная с последнего десятилетия XX века, когда появилось сообщение о растворимом рецепторе к IL-2 [6]. За время, прошедшее с тех пор, было открыто множество растворимых рецепторов к цитокинам, а также был проведен целый ряд исследований, как молекулярных механизмов образования этих рецепторов [7], так и механизмов их функционирования в норме и патологии [8, 9, 10].

Подчеркнем, что аналогичных исследований, касающихся растворимых рецепторов Tas2R, в доступной литературе не найдено, а и исследования sRAGE при БА немногочисленны [11].

Начнем с обсуждения механизмов образования растворимых рецепторов. Существуют, как известно, три основных механизма [9]: 1) *протеолитическое расщепление* существующего мембранного рецептора, 2) синтез и высвобождение растворимого рецептора, лишенного трансмембранного домена, посредством *альтернативного сплайсинга мРНК*, 3) высвобождение мембранных рецепторов во внеклеточных везикулах, таких как *экзосомы*.

Интересно, что большинство растворимых рецепторов образуются посредством нескольких механизмов, хотя часто в разных соотношениях.

Помимо рецепторов, растворимые формы корецепторов могут также образовываться с помощью тех же процессов [9].

Сто́ит отметить, что растворимые рецепторы обладают аналогичной аффинностью, что и их мембрано-связанные рецепторы.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Согласно данным литературы [9], выделяют в основном пять возможных функциональных эффекта растворимых рецепторов (таблица 1).

Рассмотрим первую наиболее хорошо изученную функцию растворимых рецепторов - это связывание и нейтрализация их лигандов, действуя как рецепторы-ловушки. В этом случае связывание лиганда с растворимым рецептором препятствует связыванию лиганда с рецептором клеточной мембраны, снижая доступность лигандов для классической передачи сигналов с помощью мембранных рецепторов.

Если нейтрализующий растворимый рецептор образуется путем отщепления от мембранной формы, то возникает двойной негативный эффект на передачу сигналов цитокинов, поскольку отщепление рецептора приводит к высвобождению нейтрализующего рецептора-ловушки и прекращению передачи сигналов цитокинов.

Растворимые рецепторы, действующие как рецепторы-ловушки, были идентифицированы в каждом семействе рецепторов.

На рисунке 1 приведена схема, иллюстрирующая один из основных возможных механизмов (протеолиз) образования растворимых рецепторов и их основной возможный функциональный эффект (рецепторы ловушки) на примере двух изучаемых нами растворимых рецепторов (sTas2R и sRAGE).

E.Kefaloyianni (2022) [9] в качестве примеров приводит данные, о том, что растворимые TNFR1 и TNFR2 могут связывать TNF in vitro и in vivo и ингибировать его последующие сигнальные функции [13].

Рекомбинантный sIL-5Ra [14] способен связывать IL-5 и ингибировать свои пролиферативные эффекты в эозинофилах in vitro, что предполагает, что природный sIL-5Ra имеет аналогичные функции. Также [15] растворимая форма рецептора ST2 связывается со своим лигандом IL-33, ингибируя его функцию in vitro и in vivo, понижая его кардиозащитное действие.

Свойства рецепторов-ловушек не ограничиваются растворимыми цитокиновыми рецепторами, а также распространяются и на растворимые корецепторы, однако большинство корецепторов обладают низкой или нулевой способностью связывать лиганд, и их функции в качестве ловушек требуют дополнительного взаимодействия с мембранными или растворимыми формами рецепторов [9.].

Что касается второй функции растворимых рецепторов - лиганд-транспортной функции, то в этом случае связывание растворимого рецептора с лигандом может обеспечить “доставку” лиганда к определенной мишени, которая не может связывать лиганд самостоятельно или не может связывать его с высокой эффективностью.

Типичным примером является связывание комплекса IL-6/растворимый IL-6R с корецептором gp130 на поверхности клеток [18]. Хотя IL-6R в основном экспрессируется в иммунных клетках, корецептор gp130 широко экспрессируется. Корецептор gp130 не обладает способностью связывать IL-6, и клетки, не экспрессирующие IL-6R, не реагируют на IL-6. Однако, когда IL-6 связан с растворимым IL-6R, комплекс может связываться с gp130 на

 10.15789/1563-0625-COS-3274

поверхности клеток, которые не экспрессируют IL-6R, и сделать таким образом их чувствительными к IL-6 (процесс транссигнализации).

Именно этот процесс транссигнализации обсуждается, наряду с классическим, при развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких [24].

Следующая функция ряда растворимых рецепторов - это стабилизация своих лигандов, увеличивающая их биодоступность, вызывая при этом агонистический эффект.

Так, подобная функция обсуждается [9], в частности, для растворимых рецепторов TNFR1 и TNFR2. Было показано, что биологическая активность TNF может спонтанно снижаться, в основном из-за распада активных тримеров на неактивные мономеры. В то время как высокие концентрации растворимых TNFR1/2 могут нейтрализовать и ингибировать TNF, действуя как рецепторы-ловушки, низкие концентрации, как было показано [19], стабилизируют его тримерную форму, что приводит к продлению биологической активности TNF.

Этот пример подчеркивает [9] критическое влияние относительных концентраций лигандов и растворимых рецепторов в локальном микроокружении или в кровотоке и предполагает, что растворимые рецепторы могут выполнять различные функции *локально* (высокие концентрации) и *системно* (низкие концентрации).

Обсуждается [9] аналогичный механизм, который, по-видимому, существует для sIL-4R, который, как известно, блокирует секрецию IgE, нейтрализуя эндогенный IL-4 (функция рецептора-ловушки), но также усиливает, *в зависимости от дозы*, биологические эффекты экзогенно вводимого IL-4, предположительно, изменяя биораспределение цитокина (функция стабилизации).

Аналогичные результаты были также получены для sIL-7R, который ингибирует функцию IL-7 in vitro посредством связывания и нейтрализации цитокина [16].

Напротив, рекомбинантный sIL-7R-Fc усиливал IL-7-опосредованные эффекты in vitro и in vivo, что предполагает агонистический эффект. Последнее можно объяснить [20] тем, что комплекс IL7/sIL-7R снижает IL-7R-опосредованную интернализацию IL-7, когда цитокин ограничен, что в конечном итоге увеличивает биоактивность IL-7.

Весьма интересной представляется функция растворимых рецепторов – функция их связывания с мембранными формами лигандов (так называемая обратная передача сигнала). Примером является обратная передача сигнала TNF. В этом случае TNF синтезируется как трансмембранный белок, который экспрессируется на поверхности клетки. Растворимые рецепторы TNF (TNFR), связываясь с мембранным TNF, инициируют сигнальные события в клетке, экспрессирующей TNF.

Таким образом, лиганд TNF действует как “рецептор”, а рецептор TNFR действует как “лиганд”.что известно как “обратная передача сигнала”.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Обратная сигнализация TNF в моноцитах приводит к устойчивости к воспалительным агентам, таким как LPS [22].

Как было отмечено выше, в экзосомах может осуществляться перенос растворимых рецепторов между различными типами клеток, ибо одно из свойств экзосом заключается в их способности сливаться с клетками, обеспечивая перенос своего содержимого в другую клетку или тип клеток. Это предполагает потенциальную возможность переноса рецептора в клетку-мишень, которая обычно не экспрессирует этот рецептор. Циркулирующие экзосомы и их содержимое могут доставляться в органы, удаленные от места их образования.

Примером такого межорганного взаимодействия является один из EGFR (epidermal growth factor receptor), высвобождаемый в экзосомах клетками рака желудка, доставляемый и интегрируемый в плазматическую мембрану стромальных клеток печени, способствуя метастазированию в печень [23].

Таким образом, нами кратко рассмотрены принципиальные механизмы образования и функционирования растворимых рецепторов.

В целом, некоторые растворимые рецепторы действуют как антагонисты и функционируют как растворимые рецепторы-ловушки, которые конкурируют с мембранными рецепторами за связывание с лигандом и, таким образом, инактивируют цитокин после связывания, так и агонистически при связывании со своим лигандом и, таким образом, способны активировать клетки, у которых отсутствует соответствующий рецептор на клеточной поверхности и которые обычно вообще не реагируют на цитокин.

Некоторые растворимые рецепторы способны осуществлять обе функции в зависимости от биологического контекста, и что, вероятно, также важно, от *стехиометрии мембраносвязанных и растворимых рецепторов* [25].

Ключевыми детерминантами функций растворимых рецепторов являются также их *соотношение локальных и системных уровней*, хотя все эти параметры в большинстве случаев остаются неизвестными [9].

Более подробно молекулярные механизмы образования растворимых цитокиновых рецепторов и их биологические функции для такого важного семейства цитокинов, как так называемые “Th2 цитокины” (таблица 2) в патологии, в частности, при бронхиальной астме, рассмотрены в обзоре [10].

Несмотря на то, что результаты исследований растворимых рецепторов в норме и патологии в некоторых случаях противоречивы и до конца не поняты [9], необходимо отметить, что растворимые рецепторы могут представлять собой, как перспективные маркеры заболеваний, так и терапевтические средства.

Считается [9], что, благодаря своей растворимости и способности циркулировать в крови, их можно легко и неинвазивно измерять в образцах пациентов, получая информацию о тяжести, прогрессировании или ремиссии заболевания. Как нейтрализующие факторы, они обладают высокой специфичностью, связываются со своими мишенями с высоким сродством и

могут быть подвергнуты дальнейшей инженерной модификации для усиления их биологической активности или корректировки их связывающих свойств.

Благодаря этим характеристикам, попытки использовать растворимые рецепторы в качестве маркеров заболеваний и лекарств начались уже в середине 80-х годов, вскоре после открытия первых растворимых рецепторов [Kefaloyianni E].

В этом отношении представляет интерес обзор, сделанный еще в конце XX века (1998) [8]. Так, авторы полагают, что растворимые рецепторы играют важную роль в развитии заболеваний у человека, во многих случаях являясь, по-видимому, неотъемлемой частью динамического взаимодействия между лигандами и их мембраносвязанными рецепторами в поддержании и восстановлении здоровья после патологического воздействия.

С другой стороны, в некоторых случаях нарушенная регуляция экспрессии растворимых рецепторов может способствовать патологии заболевания, что приводит к пониманию необходимости искать пути терапевтического применения, в частности, на основе их действия в качестве ингибиторов действия цитокинов.

Авторы [8] полагают, что, хотя ранние клинические испытания растворимых рецепторов выявили неожиданные токсические эффекты, вполне вероятно, что растворимые рецепторы присоединятся к гормонам, цитокинам и факторам роста в качестве признанных методов биологической терапии.

Что касается данных литературы относительно растворимых рецепторов как биомаркеров, растворимые рецепторы всех семейств цитокинов были обнаружены в повышенных или пониженных концентрациях в сыворотке крови (или других биологических жидкостях) при различных заболеваниях [9].

Список конкретных примеров постоянно растет. E.Kefaloyianni (2022) [9] приводит целый ряд примеров.

Так, уровень сывороточного IL-2Ra повышен у пациентов с различными онкологическими диагнозами [26] и при рассеянном склерозе [27]. Уровень сывороточного sIL-4R повышен при остеоартрите [28], бронхиальной астме [29].

Уровень растворимого IL-5Ra повышен в сыворотке крови пациентов с эозинофилией или мастоцитозом [30].

Растворимый ST2 является перспективным новым биомаркером для сердечно-сосудистых заболеваний [31].

Уровни TNFR1 и TNFR2 повышены при хронической болезни почек различного генеза и коррелируют с тяжестью заболевания и неблагоприятными исходами, включая сердечно-сосудистые заболевания и смертность, у этих пациентов [32].

В ряде случаев уровни рецепторов в сыворотке крови не только коррелируют с наличием или тяжестью заболевания, но и предсказывают прогрессирование заболевания. В последнем случае растворимые рецепторы

могут использоваться в качестве прогностических маркеров прогрессирования заболевания.

Одним из примеров является прогностическая ценность уровней TNFR1 и TNFR2 в сыворотке крови при диабетической нефропатии. У пациентов с диабетом 1 или 2 типа с более высокими циркулирующими уровнями был значительно более высокий риск прогрессирования заболевания [33].

Практически важным аспектом изучения растворимых рецепторов является возможность их терапевтического применения при ряде заболеваний в качестве антицитокиновой терапии [8, 9, 10].

Так, одним из известных примеров, упоминающихся в литературе, является применение растворимого цитокинового рецептора TNFα при целом ряде ревматологических заболеваний (анкилозирующем спондилоартрите, псориазе, псориатическом артрите). Речь идет о препарате этанерцепт, который, в частности, с успехом применяли отечественные исследователи [34] при лечении ревматоидного артрита.

Роль растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования (RAGE) класса J [35] при бронхиальной астме в качестве рецептора-ловушки рассмотрена нами ранее [5].

В последние годы внимание астмологов привлекает патогенетическая роль при бронхиальной астме так называемых эктопических (выявляемых вне их канонических локализаций) нейросенсорных рецепторов – вкусовых рецепторов к горькому вкусу [2], эктопических обонятельных [36] и фоторецепторов [37]. Все эти рецепторы объединяет сигнализация, сопряженная с G-белком (GPCR).

К сожалению, данных об указанных эктопических растворимых рецепторах в доступной литературе не найдено. Тем не менее, нами получены данные при исследовании больных с бронхиальной астмой о ряде растворимых вкусовых рецепторах: Tas2R38 [2], Tas2R31 [3], Tas2R5 [4].

Наиболее важными общими характеристиками этих растворимых (плазменных, свободных) рецепторов при бронхиальной астме согласно полученным нами данным [2, 3, 4] являются: 1) низкие плазменные уровни всех обсуждаемых Tas2R при аллергическом варианте бронхиальной астмы по сравнению с неаллергическим вариантом заболевания; 2) корреляционный анализ выявил обратную корреляционную связь плазменных уровней рецепторов Tas2R с показателями, характеризующими бронхиальную проходимость; 3) выявлена корреляционная связь Tas2R с моноцитарно-макрофагальными клетками, с клетками гранулоцитарного ряда (нейтрофилами, эозинофилами, базофилами), а также с эпителиальными клетками бронхов.

Можно предположить, что растворимые рецепторы Tas2R (sTas2R), как и растворимые рецепторы цитокинов, обладают свойствами рецепторов-ловушек в тех сигнальных системах, которые опосредуют рецепторы Tas2R в соответствующих клеточных системах (гладкомышечные клетки бронхов, клетки воспаления).

Действительно, в подобном случае, учитывая характер корреляционной связи рецепторов Tas2R с показателями, характеризующими бронхиальную проходимость, а также с клеточными субпопуляциями, вполне логично допустить, что эффектом функционирования sTas2R при БА будет негативная регуляция, как бронхиальной проходимости, так и тех патогенетических клеточных механизмов, которые опосредуются активацией мембранных рецепторов Tas2R, в частности, IgE-зависимое высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток [38], ингибирование пролиферации и контрактильности гладкомышечных клеток бронхов, приводящая к ремоделированию и гиперреактивности [39], ингибирование липосахарид-индуцированного высвобождения лейкоцитами TNF-α, IL-13, MCP-1 и других цитокинов [40].

Что касается патогенетической роли RAGE, то полагают, что RAGE играет жизненно важную роль в качестве ключевого медиатора в патогенезе бронхиальной астмы, включая аллергическое воспаление, гиперреактивность, бронхоконстрикцию, ремоделирование бронхов [41]. При этом рецепторы sRAGE рассматриваются как рецепторы-ловушки [41].

Таким образом, судя по данным литературы и собственным данным, регулирующая роль растворимых форм рецепторов, участвующих в патогенезе бронхиальной астмы, прежде всего, цитокинов, а также sTas2R и sRAGE, может рассматриваться сквозь призму функций соответствующих мембранных рецепторов. В этом случае растворимым формам рецепторов отводится роль белков-ловушек, блокирующих клеточные функции, опосредуемые мембранными рецепторами.

Таким образом, при БА обсуждаемые растворимые рецепторы цитокинов и sRAGE оказывают положительный регуляторный эффект, а sTas2R – негативный (рисунок 2).

Если рассматривать функцию sRAGE и sTas2R рецепторов с позиции других известных функций растворимых рецепторов, в частности, агонистической по отношению к мембранному рецептору, то необходимо учитывать и то, что растворимые рецепторы могут осуществлять обе функции (антагониста и агониста) в зависимости от биологического контекста [12], и необходимо учитывать также и стехиометрию мембраносвязанных и растворимых рецепторов [25].

Именно эта задача ставится нами при изучении сигнальных систем при БА, связанных с sRAGE и sTas2R, представленных практически во всех клетках, участвующих в аллергическом воспалении при бронхиальной астме.

Решение этой задачи позволит получить дополнительно принципиальные данные для осмысления регулирующей роли этих сигнальных систем.

Необходимо отметить, что заслуживает большого внимания монография В.В.Новикова (2022) [42], в которой подводится итог многолетней работы по изучению регуляторной роли в иммунном ответе растворимых дифференцировочных молекул клеток иммунной системы при целом ряде

 10.15789/1563-0625-COS-3274

воспалительных процессов (аллергических заболеваниях, болезни легких, псориазе и других). Весьма интересны представления автора [42] о «шторме» растворимых дифференцировочных молекул при тяжелом течении COVID-19.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что стержневым фактором концепции растворимых рецепторов является их активный регуляторный характер, как в норме, так и в патологии, а направленность влияния зависит от целого ряда условий: конкретного типа клетки, специфики лиганда и самих рецепторов, стехиометрии растворимых и мембраносвязанных рецепторов, клеточного микроокружения, а также от специфики и активности патологического процесса.

Дальнейшая разработка концепции должна учитывать как диагностическую (биомаркер), прогностическую так и возможную лечебную задачи.

В качестве заключения следует сказать, что учет при бронхиальной астме баланса функций растворимых и мембраносвязанных рецепторов клеток, участвующих в патогенезе заболевания, особенно важен при разработке потенциально новой таргетной терапии бронхиальной астмы, где мишенью являются рецепторы Tas2R [39] и RAGE [5].

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-COS-3274

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Возможные функциональные эффекты растворимых рецепторов.
Table 1. Possible functional effects of soluble receptors.

Могут действовать: May act:	Источники
1. как агенты, нейтрализующие соответствующие лиганды (рецепторы-ловушки) as agents, neutralizing contribute ligands (decoy receptors)	sIL-1R2 [12], sTNFR1, sTNFR2 [13], sIL-5Ra [14], **sST2 [**15**],** sIL-7R [12, 16], **sIL-13Rα2 [**12, 17**]**
2. как агонисты, которые переносят лиганды (процесс транссигнализации) as agonists, transporting ligands (transsignalisation process)	IL-6/sIL-6/gp130 [12, 18]
3. как стабилизаторы лигандов, увеличивающие биодоступность лигандов, проявляя агонистический эффект (функция стабилизации) as ligands stabilizers, increasing ligands' bioavailability, making agonistic effect (stabilisation function)	Низкие концентрации sTNFR1/2 [19] Рекомбинантный sIL-7R-Fc [20], sIL-4R [21] Low concentrations of sTNFR1/2 [19], Recombinant sIL-7R-Fc [20], sIL-4R [21]
4. как факторы связывания мембранных белков ("обратная передача сигнала") as factors of membrane proteins binding ("reverse transmission of signal")	"Обратная сигнализация" TNF [22] "Reverse signalisation" of TNF [22]
5. перенос растворимых рецепторов в экзосомах transport of soluble receptors inside exosomes	sEGFR (epidermal growth factor receptor) [23]

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-COS-3274

Таблица 2. Растворимые формы некоторых Th2-цитокинов, их функция, механизм образования (модифицировано из [10]).

Table 2. Soluble forms of some Th2 cytokines, their function, mechanism of formation (modified from [10]).

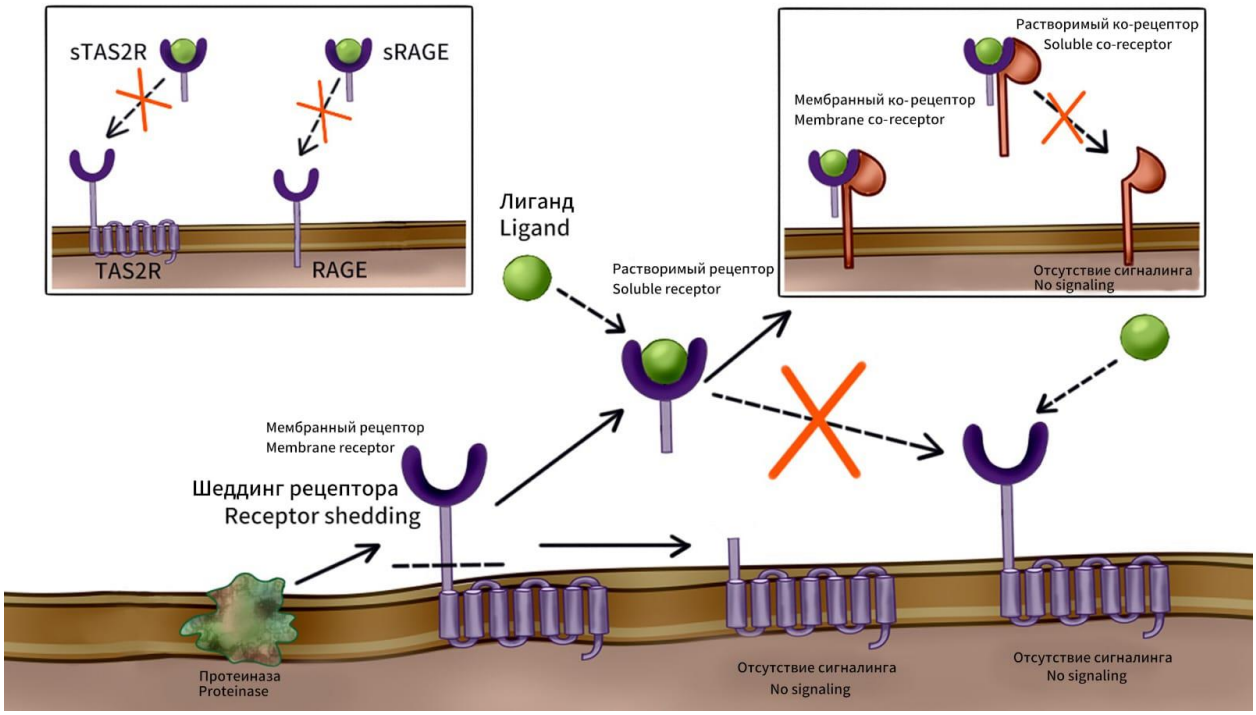
Рецептор цитокина Cytokine receptor	Активация с помощью activation by	Наличие растворимой формы и ее функция Existence of soluble form and its function	Механизм образования Mechanism of formation
IL-5Rα	IL-5	Да, антагонист Yes, antagonist	Протеолиз, альтернативный сплайсинг Proteolysis, alternative splicing
общая β-цепь common β-chain	IL-5 (IL-3, GM-CSF)	Нет No	-
IL-4Rα	IL-4	Да, не ясна Yes, not clear	Протеолиз, альтернативный сплайсинг Proteolysis, alternative splicing
IL-13Rα1	IL-4, IL-13	Да, Агонист Yes, agonist	Не известен Not known
IL-13Rα2	IL-13	Да, Антагонист Yes, antagonist	Протеолиз, альтернативный сплайсинг Proteolysis, alternative splicing
IL-17RA	IL-25 (IL-17A)	Да, Антагонист Yes, antagonist	Не известен Not known
IL-25R	IL-25 (IL-17B)	Да, Антагонист Yes, antagonist	Альтернативный сплайсинг alternative splicing

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-COS-3274

РИСУНКИ

Рисунок 1. Один из основных возможных механизмов (протеолиз) образования растворимых рецепторов и их основной возможной функции (рецепторы ловушки) на примере растворимых рецепторов: sTas2R и sRAGE.
Figure 1. One of the main possible mechanisms (proteolysis) of the formation of soluble receptors and their main possible function (decoy receptor)
using the example of soluble receptors: sTas2R and sRAGE.

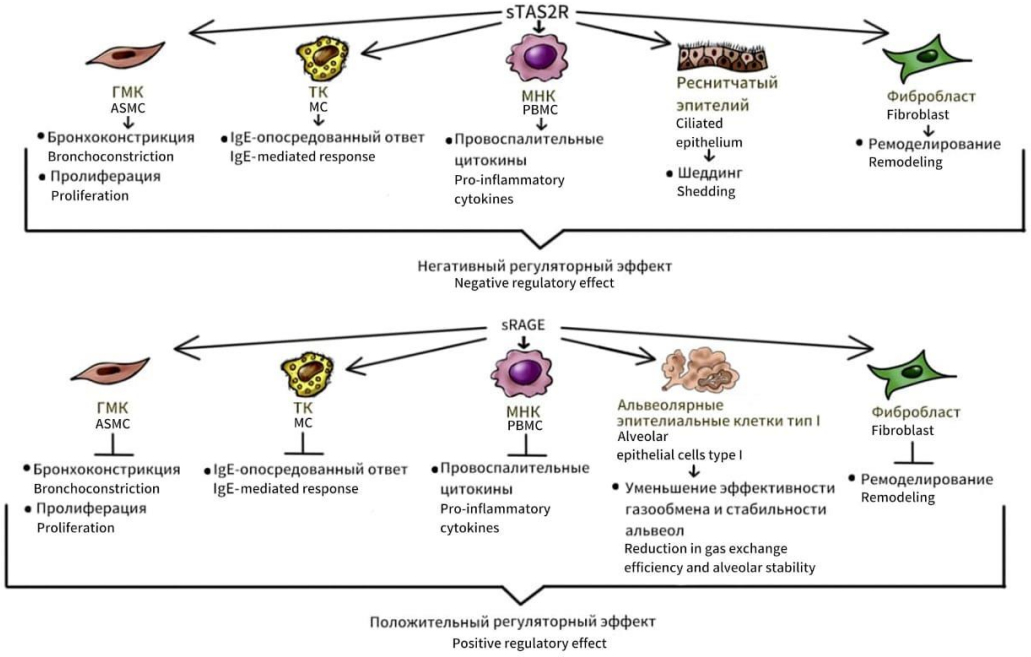


ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-COS-3274

Рисунок 2. Возможные регуляторные эффекты растворимых рецепторов sTas2R и sRAGE при бронхиальной астме.

Figure 2. Possible regulatory effects of soluble sTas2R and sRAGE receptors in bronchial asthma.



 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-COS-3274

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку
Минеев Валерий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор; кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова;
адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул Льва Тостого, 6-8;
факс +78123386087;
тел. +79043338567;
e-mail: nyoma1@yandex.ru

Mineev Valeriy Nickolaevich – **medical sciences doctor, professor;**
philosophy doctor, docent, First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Hospital Therapy department;
address: 197022, Leo Tolstoy street, 6-8, b.10, Saint-Petersburg;
fax +78123386087;
telephone +79043338567;
e-mail: nyoma1@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах
Сорокина Лада Николаевна – доктор медицинских наук, профессор;
Sorokina Lada Nickolaevna - medical sciences doctor, docent;

Нёма Михаил Александрович – кандидат медицинских наук, доцент;
Nyoma Mikhail Alexandrovich - PhD, docent;

Павлова Анастасия Сергеевна – кандидат медицинских наук;
Pavlova Anastasia Sergeevna – PhD, assistant;

Муркина Рахиль Геннадьевна – клинический ординатор;
Murkina Rakhil Gennadievna – clinical Ordinator.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-COS-3274

Блок 3. Метаданные статьи

КОНЦЕПЦИЯ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

CONCEPT OF SOLUBLE RECEPTORS IN BRONCHIAL ASTHMA

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
РАСТВОРИМЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ПРИ АСТМЕ
SOLUBLE RECEPTORS IN ASTHMA

Ключевые слова: бронхиальная астма; растворимые рецепторы; цитокины; эктопические вкусовые рецепторы; рецепторы конечных продуктов гликирования; sTas2R; sRAGE.
Keywords: bronchial asthma, soluble receptors, cytokines, ectopic taste receptors, soluble receptor for advanced glycation-end products, sTas2R; sRAGE.

Обзоры.
Количество страниц текста – 8,
Количество таблиц – 2,
Количество рисунков – 2.
04.08.2025

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-COS-3274

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	**Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т.18. - №1. – С.84–95.**	Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Bulletin of Siberian Medicine. 2019, Vol.18,no1, pp. 84–95*	https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2019-1-84–95.
2.	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. - Т.27. - №5. - С567-572.	Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. Bitter taste receptors in serum of patients with asthma (a hypothesis). *Pulmonologiya. 2017, Vol.27, no5, pp.567-572.*	doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572.
3.	Минеев В.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Эктопические вкусовые рецепторы TAS2R31 в сыворотке крови	Mineev V.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. Ectopic taste buds TAS2R31 in blood	doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-68-71

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	при различных вариантах бронхиальной астмы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2021. - №1. – С.68–71.	serum in different types of bronchial asthma. *Pacific Medical Journal. 2021, no.1, pp.68–71*	
4.	Нёма М.А., Минеев В.Н., Муркина Р.Г., Садовая В.В. Ассоциация плазменных уровней эктопического вкусового рецептора TAS2R5 с клинико-функциональными характеристиками бронхиальной астмы // University Therapeutic Journal. 2025. - Т.7. - №2. – С.84–92.	Nyoma M.A., Mineev V.N., Murkina R.G., Sadovaya V.V. Association of plasma levels of the TAS2R5 ectopic taste receptor with clinical and functional characteristics of bronchial asthma. *University Therapeutic Journal. 2025, Vol.7, no2, pp.84–92.*	doi: doi.org/10.56871/UTJ.2025.77.75.007
5.	Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Павлова А.С., Трофимов В.И. Роль рецептора к конечным продуктами гликирования (RAGE) в патогенезе бронхиальной астмы // Пульмонология. 2025. – Т.35. - №1. – С.95–101.	Sorokina L.N., Mineev V.N., Pavlova A.S., Trofimov V.I. The role of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in the pathogenesis of asthma. *Pul'monologiya, 2025, Vol.35, no1, pp.95–101*	doi: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-95-101

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

6.	Rubin L.A., Kurman C.C., Fritz M.E., Biddison W.E., Boutin B., Yarchoan R., Nelson, D. L. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. J. Immunol. 1985, no.135, pp.3172–3177.	-	-
7.	Levine S.J. Molecular mechanisms of soluble cytokine receptor generation. J. Biol. Chem. 2008, Vol.283, no.21, pp.14177-14181.	-	doi: 10.1074/jbc.R700052200
8.	Heaney M.L., Golde D.W. Soluble receptors in human disease. J. Leukoc. Biol. 1998, Vol.64, no.2, pp.135-146	-	doi: 10.1002/jlb.64.2.135.
9.	Kefaloyianni E. Soluble forms of cytokine and growth factor receptors: mechanisms of generation and modes of action in the regulation of local and systemic inflammation. FEBS Lett. 2022, Vol.596, no.5, pp.589-606.	-	doi: 10.1002/1873-3468.14305

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.	Lokau J., Garbers C. Biological functions and therapeutic opportunities of soluble cytokine receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 2020, Vol.55, no.4, pp.94-108.	-	doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.003
11.	Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Феномен гликирования белков при бронхиальной астме // Университетский терапевтический вестник. 2023. – Т.5. - №4. – С.73–81.	Mineev V.N., Sorokina L.N. Protein glycation phenomenon in bronchial asthma. *University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023, Vol.5, no.4, pp.73-81.*	doi.org/10.56871/UTJ.2023.73.75.006
12.	Кетлинский, С. А. Цитокины. / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — СПб : Фолиант, 2008. — 552 с.	Ketlinsky, S. A. Cytokines. / S. A. Ketlinsky, A. S. Simbirtsev. - St. Petersburg: Foliant, 2008. - 552 p.	-
13.	Mohler K.M., Torrance D.S., Smith C.A., Goodwin R.G., Stremler K.E., Fung V.P., Madani H., Widmer M.B. Soluble tumor necrosis factor	-	-

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	(TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. J. Immunol. 1993, Vol.151, no.3, pp.1548-1561.		
14.	Cameron L., Christodoulopoulos P., Lavigne F., Nakamura Y., Eidelman D., McEuen A., Walls A., Tavernier J., Minshall E., Moqbel R., Hamid Q. Evidence for local eosinophil differentiation within allergic nasal mucosa: inhibition with soluble IL-5 receptor. J. Immunol. 2000, Vol.164, no.3, pp.1538-1545.	-	doi: 10.4049/jimmunol.164.3.1538
15.	Hayakawa H., Hayakawa M., Kume A., Tominaga S. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. J. Biol. Chem. 2007, Vol.282, no.36, pp.26369-26380	-	. doi: 10.1074/jbc.M704916200

16.	Crawley A.M., Faucher S., Angel J.B. Soluble IL-7R alpha (sCD127) inhibits IL-7 activity and is increased in HIV infection. J. Immunol. 2010, Vol.184, no.9, pp.4679-4687	-	. doi: 10.4049/jimmunol.0903758
17.	Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Иванов В.А. Рецепторы к интерлейкину-4 и -13: строение, функция и генетический полиморфизм // Пульмонология. 2010. - №3. – С.113-119.	Mineev V.N., Sorokina L.N., Trofimov V.I., Nema M.A., Ivanov V.A. Interleukin-4 and -13 receptors: structure, function, and genetic polymorphism. *Pulmonology. 2010, no.3, pp.113-119.*	https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-3-113-119
18.	Schumertl T., Lokau J., Rose-John S., Garbers C. Function and proteolytic generation of the soluble interleukin-6 receptor in health and disease. Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res. 2022, Vol.1869, no.1, p.119143.	-	doi: 10.1016/j.bbamcr.2021.119143
19.	Aderka D., Engelmann H., Maor Y., Brakebusch C., Wallach D. Stabilization of the	-	doi: 10.1084/jem.175.2.323

	bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. J. Exp. Med. 1992, Vol.175, no.2, pp.323-329.		
20.	Lundström W., Highfill S., Walsh S.T., Beq S., Morse E., Kockum I., Alfredsson L., Olsson T., Hillert J., Mackall C.L. Soluble IL7Rα potentiates IL-7 bioactivity and promotes autoimmunity. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2013, Vol.110, no.19, pp.E1761-1770.	-	doi: 10.1073/pnas.1222303110
21.	Sato T.A., Widmer M.B., Finkelman F.D., Madani H., Jacobs C.A., Grabstein K.H., Maliszewski C.R. Recombinant soluble murine IL-4 receptor can -inhibit or enhance IgE responses in vivo. J. Immunol. 1993, Vol.150, no.7, pp.2717-2723.	-	
22.	Eissner G., Kirchner S., Lindner H., Kolch W., Janosch P., Grell	-	doi: 10.4049/jimmunol.164.12.6193

	M., Scheurich P., Andreesen R., Holler E. Reverse signaling through transmembrane TNF confers resistance to lipopolysaccharide in human monocytes and macrophages. J. Immunol. 2000, Vol.164, no.12, pp.6193-6198.		
23.	Zhang H., Deng T., Liu R., Bai M., Zhou L., Wang X., Li S., Wang X., Yang H., Li J., Ning T., Huang D., Li H., Zhang L., Ying G., Ba Y. Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis. Nat. Commun. 2017, Vol.8, p.15016.	-	doi: 10.1038/ncomms15016
24.	Виткина Т. И., Сидлецкая К. А. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии	Vitkina T.I., Sidletskaya K.A. The role of interleukin-6 signaling in development of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin*	doi: doi.org/10.12737/article_5b9858ead1b5e3.93619630

	дыхания. 2018. - №69. – С.97-106.	*Physiology and Pathology of Respiration*. 2018, no.69, pp.97-106.	
25.	Mantovani A., Locati M., Vecchi A., Sozzani S., Allavena P. Decoy receptors: a strategy to regulate inflammatory cytokines and chemokines. Trends Immunol. 2001, Vol.22, no.6, pp.328-336.	-	doi: 10.1016/s1471-4906(01)01941-x
26.	Bien E., Balcerska A. Serum soluble interleukin 2 receptor alpha in human cancer of adults and children: a review. Biomarkers. 2008, Vol.13, no.1, pp.1-26	-	doi: 10.1080/13547500701674063.
27.	Maier L.M., Anderson D.E., Severson C.A., Baecher-Allan C., Healy B., Liu DV., Wittrup K.D., De Jager P.L., Hafler D.A. Soluble IL-2RA levels in multiple sclerosis subjects and the effect of soluble IL-2RA on immune responses. J. Immunol.	-	doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1541

	2009, Vol.182, no.3, pp.1541-1547.		
28.	Silvestri T., Pulsatelli L., Dolzani P., Facchini A., Meliconi R. Elevated serum levels of soluble interleukin-4 receptor in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2006, Vol.14, no.7, pp.717-719.	-	doi: 10.1016/j.joca.2006.02.015
29.	Hytönen A.M., Löwhagen O., Arvidsson M., Balder B., Björk A.L., Lindgren S., Hahn-Zoric M., Hanson L.A., Padyukov L. Haplotypes of the interleukin-4 receptor alpha chain gene associate with susceptibility to and severity of atopic asthma. Clin. Exp. Allergy. 2004, Vol.34, no.10, pp.1570-1575.	-	doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02069.x
30.	Wilson T.M., Maric I., Shukla J., Brown M., Santos C., Simakova O., Khoury P., Fay M.P., Kozhich A., Kolbeck R., Metcalfe D.D., Klion A.D. IL-5 receptor α levels in patients with	-	doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.032

	marked eosinophilia or mastocytosis. J. Allergy Clin. Immunol. 2011, Vol. 128, no.5, pp.1086-92.e1-3.		
31.	Vallejo-Vaz A.J. Novel Biomarkers in Heart Failure Beyond Natriuretic Peptides - The Case for Soluble ST2. Eur. Cardiol. 2015, Vol.10, no.1, pp.37-41.	-	doi: 10.15420/ecr.2015.10.01.37
32.	Bae E., Cha R.H., Kim Y.C., An J.N., Kim D.K., Yoo K.D., Lee S.M., Kim M.H., Park J.T., Kang S.W., Park J.Y., Lim C.S., Kim Y.S., Yang S.H., Lee J.P. Circulating TNF receptors predict cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Medicine (Baltimore). 2017, Vol.96, no.19, p.e6666.	-	doi: 10.1097/MD.0000000000006666
33.	Gohda T., Niewczas M.A., Ficociello L.H., Walker W.H., Skupien J., Rosetti F., Cullere X., Johnson A.C., Crabtree G., Smiles A.M., Mayadas T.N.,	-	doi: 10.1681/ASN.2011060628

	Warram J.H., Krolewski A.S. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. J. Am. Soc. Nephrol. 2012, Vol.23, no.3, pp.516-524.		
34.	Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Препарат этанерцептв современной ревматологии // Научно-практическая ревматология. 2010. –Т.48. - №3. – С.78-82.	. Sigidin Ya.A., Lukina G.V. Preparat etanertseptv sovremennoy revmatologii. *Rheumatology Science and Practice. 2010, Vol.48, no.3, pp.78-82.*	doi.org/10.14412/1995-4484-2010-447
35.	Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека // Медицинская иммунология. 2020. – Т.22. - №1. - С.7–48.	Gusev E.Yu., Zotova N.V., Zhuravleva Yu.A., Chereshnev V.A. Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 7-48.*	doi: 10.15789/1563-0625-PAP-1893

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

36.	Минеев В.Н. Эктопические обонятельные рецепторы в респираторной системе // Пульмонология. 2019. Т.29. - №6. – С.734-738	Mineev V.N. Ectopic olfactory receptors in the respiratory system. *Pulmonologiya. 2019, Vol.29, no.6, pp.734-738.*	doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-734-738
37.	Минеев В.Н. Эктопические фоторецепторы при бронхиальной астме: возможная патогенетическая роль // Иммунопатология, аллергол, инфектол. 2020. - №2. – С.34-40.	Mineev V.N. Ectopic photoreceptors in bronchial asthma: possible pathogenetic role. *Immunopathology, allergology, infectology 2020, no.2, pp.34-40.*	doi: 10.14427/jipai.2020.2.34
38.	Ekoff M., Choi J.H., James A., Dahlén B., Nilsson G., Dahlén S.E. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. J. Allergy Clin. Immunol. 2014, Vol.134, no.2, pp.475-478.	-	doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.029
39.	Tong A., Yang H., Yu X., Wang D, Guan J., Zhao M., Li J.. Mechanisms and novel therapeutic roles of bitter taste receptors in diseases.	-	doi: 10.7150/thno.107406

	Theranostics. 2025, Vol.15, no.9, pp.3961-3978.		
40.	Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. Eur. Respir. J. 2013, Vol.42, no.1, pp.65-78.	-	doi: 10.1183/09031936.00077712
41.	Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M., Crum L.T., Oury T.D. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis. Am. J. Pathol. 2012, Vol.181, no.4, pp.1215-25	-	. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031
42.	Новиков В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы при воспалительных процессах	Novikov V.V. Soluble Differentiation Molecules in Inflammatory Processes	-

10.15789/1563-0625-COS-3274

	(Вторая жизнь белков): монография / Новиков В.В. - Нижний Новгород: Гладкова О.В. “Издательский салон”, 2022. - 212 с.	(The Second Life of Proteins): Monograph / Novikov V.V. - Nizhny Novgorod: Gladkova O.V. “Publishing Salon”, 2022. - 212 p.	

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)