

КОНЦЕПЦИЯ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

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

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Особенности функционирования растворимых рецепторов, прежде всего 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, лишённого 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 БА 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 БА 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 БА, прежде всего цитокинов, а также sTas2R и sRAGE может

Адрес для переписки:

Нёма Михаил Александрович
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения РФ
197022, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6-8.
Тел.: 8 (812) 338-60-87.
E-mail: nyoma1@yandex.ru

Address for correspondence:

Mikhail A. Nyoma
First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University
6-8 L. Tolstoy St
St. Petersburg
197022 Russian Federation
Phone: +7 (812) 338-60-87.
E-mail: nyoma1@yandex.ru

Образец цитирования:

В.Н. Минеев, М.А. Нёма, Л.Н. Сорокина, А.С. Павлова,
Р.Г. Муркина «Концепция растворимых рецепторов
при бронхиальной астме» // Медицинская иммунология,
2026. Т. 28, № 1. С. 21-30.
doi: 10.15789/1563-0625-ACO-3274

© Минеев В.Н. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.N. Mineev, M.A. Nyoma, L.N. Sorokina, A.S. Pavlova,
R.G. Murkina "A concept of soluble receptors in bronchial
asthma", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 1, pp. 21-30.
doi: 10.15789/1563-0625-ACO-3274

© Mineev V.N. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-ACO-3274

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. Учет при БА баланса функций растворимых и мембраносвязанных рецепторов клеток, участвующих в патогенезе заболевания, особенно важен при разработке потенциально новой таргетной терапии БА, где мишенью являются рецепторы Tas2R и RAGE.

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

A CONCEPT OF SOLUBLE RECEPTORS IN BRONCHIAL ASTHMA

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

First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. 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 issues of soluble receptors is relevant to our studies in the pathogenesis of bronchial asthma (BA), specifically, development of ectopic chemosensory signaling systems, including ectopic bitter taste receptors Tas2R, and signaling pathways of the Receptor for Advanced Glycation End products (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, i.e., 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 be considered prospective therapeutic agents. Our previous data concerning probable functions of a number of soluble Tas2R38, Tas2R31, Tas2R5 receptors are considered when studying the patients with asthma in view of earlier knowledge 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 forms; 2) an inverse correlation between plasma Tas2R levels and bronchial resistance; 3) correlation of Tas2Rs with monocyte-macrophages, 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, the discussed soluble cytokine receptors and sRAGE have a positive regulatory effect in BA, whereas sTas2R exert negative action. The balance of soluble and membrane-bound receptor functions in cells involved in asthma pathogenesis is crucial for developing the novel therapies for asthma by targeting the Tas2R and RAGE receptors.

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

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 ре-

цепторов к горькому вкусу Tas2R [2, 6, 10], а также с исследованиями путей сигнализации рецептора конечных продуктов гликирования (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) [14]. 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 [35]. 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 [27], так и механизмов их функционирования в норме и патологии [24, 26, 28].

Подчеркнем, что аналогичных исследований, касающихся растворимых рецепторов Tas2R, в доступной литературе не найдено, а и исследования sRAGE при БА немногочисленны [7].

Начнем с обсуждения механизмов образования растворимых рецепторов. Существуют, как известно, три основных механизма [26]: 1) протолитическое расщепление существующего мембранного рецептора; 2) синтез и высвобождение растворимого рецептора, лишённого 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 ко-рецепторов могут также образовываться с помощью тех же процессов [26].

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

Согласно данным литературы [26], выделяют в основном пять возможных функциональных эффектов растворимых рецепторов (табл. 1).

Рассмотрим первую наиболее хорошо изученную функцию растворимых рецепторов — это связывание и нейтрализация их лигандов, действующая 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 (см. 2-ю стр. обложки) приведена схема, иллюстрирующая один из основных

ТАБЛИЦА 1. ВОЗМОЖНЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ

TABLE 1. POSSIBLE FUNCTIONAL EFFECTS OF SOLUBLE RECEPTORS

Могут действовать May act	Источники Sources
1) как агенты, нейтрализующие соответствующие лиганды (рецепторы-ловушки) 1) as agents, neutralizing contribute ligands (decoy receptors)	sIL-1R2 [31], sTNFR1, sTNFR2 [34], sIL-5Ra [37], sST2 [39], sIL-7R [19, 31], sIL-13R α 2 [8, 31]
2) как агонисты, которые переносят лиганды (процесс транссигнализации) 2) as agonists, transporting ligands (transsignalisation process)	IL-6/sIL-6/gp130 [31, 37]
3) как стабилизаторы лигандов, увеличивающие биодоступность лигандов, проявляя агонистический эффект (функция стабилизации) 3) as ligands stabilizers, increasing ligands' bioavailability, making agonistic effect (stabilisation function)	Низкие концентрации sTNFR1/2 [15] Рекомбинантный sIL-7R-Fc [29], sIL-4R [36] Low concentrations of sTNFR1/2 [15], Recombinant sIL-7R-Fc [29], sIL-4R [36]
4) как факторы связывания мембранных белков («обратная передача сигнала») 4) as factors of membrane proteins binding ("reverse transmission of signal")	«Обратная сигнализация» TNF [20] "Reverse signalisation" of TNF [20]
5) перенос растворимых рецепторов в экзосомах 5) transport of soluble receptors inside exosomes	sEGFR (epidermal growth factor receptor) [42]

возможных механизмов (протеолиз) образования растворимых рецепторов и их основной возможный функциональный эффект (рецепторы-ловушки) на примере двух изучаемых нами растворимых рецепторов (sTas2R и sRAGE).

Е. Kefaloyianni [26] 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 [33].

Рекомбинантный sIL-5Ra [18] способен связывать IL-5 и ингибировать свои пролиферативные эффекты в эозинофилах *in vitro*, что предполагает, что природный sIL-5Ra имеет аналогичные функции. Также [23] 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 [26].

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 [37]. Хотя IL-6R в основном экспрессируется в иммунных клетках, корецептор gp130 широко экспрессируется. Коррецептор 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 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 [1].

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

Так, подобная функция обсуждается [26], 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 [15], стабилизируют его тримерную форму, что приводит к продлению биологической активности TNF.

Этот пример подчеркивает [26] 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 [26] 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) [36].

Аналогичные результаты были также получены для sIL-7R, который ингибирует функцию IL-7 *in vitro* посредством связывания и нейтрализации цитокина [1, 26].

Напротив, рекомбинантный sIL-7R-Fc усиливал IL-7-опосредованные эффекты *in vitro* и *in vivo*, что предполагает агонистический эффект. Последнее можно объяснить [2, 26] 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».

Обратная сигнализация TNF в моноцитах приводит к устойчивости к воспалительным агентам, таким как LPS [20].

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 [42].

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 [31].

Ключевыми детерминантами функций растворимых рецепторов являются также их соотношение локальных и системных уровней, хотя все эти параметры в большинстве случаев остаются неизвестными [26].

Более подробно молекулярные механизмы образования растворимых цитокиновых рецепторов и их биологические функции для такого важного семейства цитокинов, как так называемые Th2-цитокины (табл. 2) в патологии, в частности при БА, рассмотрены в обзоре [28].

Несмотря на то что результаты исследований растворимых рецепторов в норме и патологии в некоторых случаях противоречивы и не до конца поняты [26], необходимо отметить, что растворимые рецепторы могут представлять собой как перспективные маркеры заболеваний, так и терапевтические средства.

Считается [26], что благодаря 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 [26].

В этом отношении представляет интерес обзор, сделанный еще в конце XX века [24]. 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.

M.L. Heaney и D.W. Golde 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 [26].

Список конкретных примеров постоянно растет. E. Kefaloyianni [26] приводит целый ряд примеров.

Так, уровень сывороточного IL-2Ra повышен у пациентов с различными онкологическими диагнозами [17] и при рассеянном склерозе [30]. Уровень сывороточного sIL-4R повышен при остеоартрите [38], БА [8, 25].

ТАБЛИЦА 2. РАСТВОРИМЫЕ ФОРМЫ НЕКОТОРЫХ Th2-ЦИТОКИНОВ, ИХ ФУНКЦИЯ, МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ (МОДИФИЦИРОВАНО ИЗ [27])

TABLE 2. SOLUBLE FORMS OF SOME Th2 CYTOKINES, THEIR FUNCTION, MECHANISM OF FORMATION (MODIFIED FROM [27])

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-5R α	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-4R α	IL-4	Да, неясна Yes, not clear	Протеолиз, альтернативный сплайсинг Proteolysis, alternative splicing
IL-13R α 1	IL-4, IL-13	Да, агонист Yes, agonist	Неизвестен Not known
IL-13R α 2	IL-13	Да, антагонист Yes, antagonist	Протеолиз, альтернативный сплайсинг Proteolysis, alternative splicing
IL-17RA	IL-25 (IL-17A)	Да, антагонист Yes, antagonist	Неизвестен Not known
IL-25R	IL-25 (IL-17B)	Да, антагонист Yes, antagonist	Альтернативный сплайсинг Alternative splicing

Уровень растворимого IL-5Ra повышен в сыворотке крови пациентов с эозинофилией или мастоцитозом [41].

Растворимый ST2 является перспективным новым биомаркером для сердечно-сосудистых заболеваний [40].

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 [16].

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 [22].

Практически важным аспектом изучения растворимых рецепторов является возможность их терапевтического применения при ряде заболеваний в качестве антицитокиновой терапии [24, 26, 28].

Так, одним из известных примеров, упоминающихся в литературе, является применение растворимого цитокинового рецептора TNF α при целом ряде ревматологических заболеваний (анкилозирующем спондилоартрите, псориазе, псориатическом артрите). Речь идет о препарате этанерцепт, который, в частности, с успехом применяли отечественные исследователи [12] при лечении ревматоидного артрита.

Роль растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования (RAGE) класса J [2] при БА в качестве рецептора-ловушки рассмотрена нами ранее [14].

В последние годы внимание астмологов привлекает патогенетическая роль при БА так называемых эктопических (выявляемых вне их канонических локализаций) нейросенсорных рецепторов – вкусовых рецепторов к горькому вкусу [9], эктопических обонятельных [4] и фоторецепторов [5]. 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 БА о ряде растворимых вкусовых рецепторах: Tas2R38 [2], Tas2R31 [6], Tas2R5 [10].

Наиболее важными общими характеристиками этих растворимых (плазменных, свободных) рецепторов при БА, согласно полученным нами данным [6, 9, 10], являются: 1) низкие плазменные уровни всех обсуждаемых Tas2R при аллергическом варианте БА 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 [21], ингибирование пролиферации и контрактильности гладкомышечных клеток бронхов, приводящей к ремоделированию и гиперреактивности [6, 26], ингибированию липосахарид-индуцированно-

го высвобождения лейкоцитами TNF α , IL-13, MCP-1 и других цитокинов [34].

Что касается патогенетической роли RAGE, то полагают, что RAGE играет жизненно важную роль в качестве ключевого медиатора в патогенезе БА, включая аллергическое воспаление, гиперреактивность, бронхоконстрикцию, ремоделирование бронхов [32]. При этом рецепторы sRAGE рассматриваются как рецепторы-ловушки [32].

Таким образом, судя по данным литературы и собственным данным, регулирующая роль растворимых форм рецепторов, участвующих в патогенезе БА, 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 (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки).

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 [3] и необходимо учитывать также и стехиометрию мембраносвязанных и растворимых рецепторов [31].

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 БА.

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 [11], в которой подводится итог многолетней работы по изучению регуляторной роли в иммунном ответе растворимых дифференцировочных молекул клеток иммунной системы при целом ряде воспалительных процессов (аллергических заболеваниях, болезни легких, псориазе и других). Весьма интересны представления автора [11] о «шторме» растворимых дифференцировочных молекул при тяжелом течении COVID-19.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что стержневым фактором концепции растворимых рецепторов является их активный регу-

ляторный 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 задачу.

В качестве заключения следует сказать, что учет при БА баланса функций растворимых и мембраносвязанных рецепторов клеток, участвующих в патогенезе заболевания, особенно важен при разработке потенциально новой таргетной терапии БА, где мишенью являются рецепторы Tas2R [6, 26] и RAGE [14].

Список литературы / References

1. Виткина Т.И., Сидлецкая К.А. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2018. № 69. С. 97-106. [Vitkina T.I., Sidletskaya K.A. The role of interleukin-6 signaling in development of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*, 2018, no. 69, pp. 97-106. (In Russ.)]
2. 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., Chereshev V.A. Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 7-48. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-PAP-1893.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.
4. 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 = Russian Pulmonology*, 2019, Vol. 29, no. 6, pp. 734-738. (In Russ.)]
5. Минеев В.Н. Эктопические фоторецепторы при бронхиальной астме: возможная патогенетическая роль // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2020. № 2. С. 34-40. [Mineev V.N. Ectopic photoreceptors in bronchial asthma: possible pathogenetic role. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2020, no. 2, pp. 34-40. (In Russ.)]
6. 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. С. 68-71. [Mineev V.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. Ectopic taste buds TAS2R31 in blood serum in different types of bronchial asthma. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2021, no. 1, pp. 68-71. (In Russ.)]
7. 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. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik = University Therapeutic Journal*, 2023, Vol. 5, no. 4, pp. 73-81. (In Russ.)]
8. 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. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*, 2010, no. 3, pp. 113-119. (In Russ.)]
9. 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. С. 567-572. [Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. Bitter taste receptors in serum of patients with asthma (a hypothesis). *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*, 2017, Vol. 27, no. 5, pp. 567-572. (In Russ.)]
10. 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 // Университетский терапевтический вестник, 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. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik = University Therapeutic Journal*, 2025, Vol. 7, no. 2, pp. 84-92. (In Russ.)]
11. Новиков В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы при воспалительных процессах (Вторая жизнь белков): монография. Нижний Новгород: Гладкова О.В. «Издательский салон», 2022. 212 с. [Novikov V.V. Soluble Differentiation Molecules in Inflammatory Processes (The Second Life of Proteins): Monograph]. Nizhny Novgorod: Gladkova O.V. Izdatelskiy salon, 2022. 212 p.

12. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Препарат этанерцепт в современной ревматологии // Научно-практическая ревматология, 2010. Т. 48, № 3. С. 78-82. [Sigidin Ya.A., Lukina G.V. The drug etanercept in modern rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2010, Vol. 48, no. 3, pp. 78-82. (In Russ.)]
13. 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. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2019, Vol. 18, no. 1, pp. 84-95. (In Russ.)]
14. Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Павлова А.С., Трофимов В.И. Роль рецептора к конечным продуктам 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. *Pulmonologiya = Pulmonologiya*, 2025, Vol. 35, no. 1, pp. 95-101. (In Russ.)]
15. Aderka D., Engelmann H., Maor Y., Brakebusch C., Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J. Exp. Med.*, 1992, Vol. 175, no. 2, pp. 323-329.
16. 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*, 2017, Vol. 96, no. 19, e6666. doi: 10.1097/MD.0000000000006666.
17. 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.
18. Cameron L., Christodoulou 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.
19. 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.
20. Eissner G., Kirchner S., Lindner H., Kolch W., Janosch P., Grell 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.
21. 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.
22. 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., 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.
23. 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.
24. Heaney M.L., Golde D.W. Soluble receptors in human disease. *J. Leukoc. Biol.*, 1998, Vol. 64, no. 2, pp. 135-146.
25. 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.
26. 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.
27. Levine S.J. Molecular mechanisms of soluble cytokine receptor generation. *J. Biol. Chem.*, 2008, Vol. 283, no. 21, pp. 14177-14181.
28. 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.
29. Lundström W., Highfill S., Walsh S.T., Beq S., Morse E., Kockum I., Alfredsson L., Olsson T., Hillert J., Mackall C.L. Soluble IL7R α potentiates IL-7 bioactivity and promotes autoimmunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2013, Vol. 110, no. 19, pp. E1761-1770.
30. Maier L.M., Anderson D.E., Severson C.A., Baecher-Allan C., Healy B., Liu D.V., 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.*, 2009, Vol. 182, no. 3, pp. 1541-1547.
31. 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.
32. 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. 1215-1225.
33. Mohler K.M., Torrance D.S., Smith C.A., Goodwin R.G., Stremmel K.E., Fung V.P., Madani H., Widmer M.B. Soluble tumor necrosis factor (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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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, 119143. doi: 10.1016/j.bbamcr.2021.119143.
38. 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.
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. *Theranostics*, 2025, Vol. 15, no. 9, pp. 3961-3978.
40. 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.
41. 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 marked eosinophilia or mastocytosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 128, no. 5, pp. 1086-1092.e1-3.
42. 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, 15016. doi: 10.1038/ncomms15016.

Авторы:

Минеев В.Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Сорокина Л.Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Нёма М.А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Павлова А.С. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Муркина Р.Г. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Mineev V.N., PhD, MD (Medicine), Professor, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Sorokina L.N., PhD, MD (Medicine), Professor, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Nyoma M.A., PhD (Medicine), Associate Professor, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Pavlova A.S., PhD (Medicine), Assistant Professor, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Murkina R.G., Clinical Resident, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 04.08.2025
Отправлена на доработку 05.08.2025
Принята к печати 11.08.2025

Received 04.08.2025
Revision received 05.08.2025
Accepted 11.08.2025

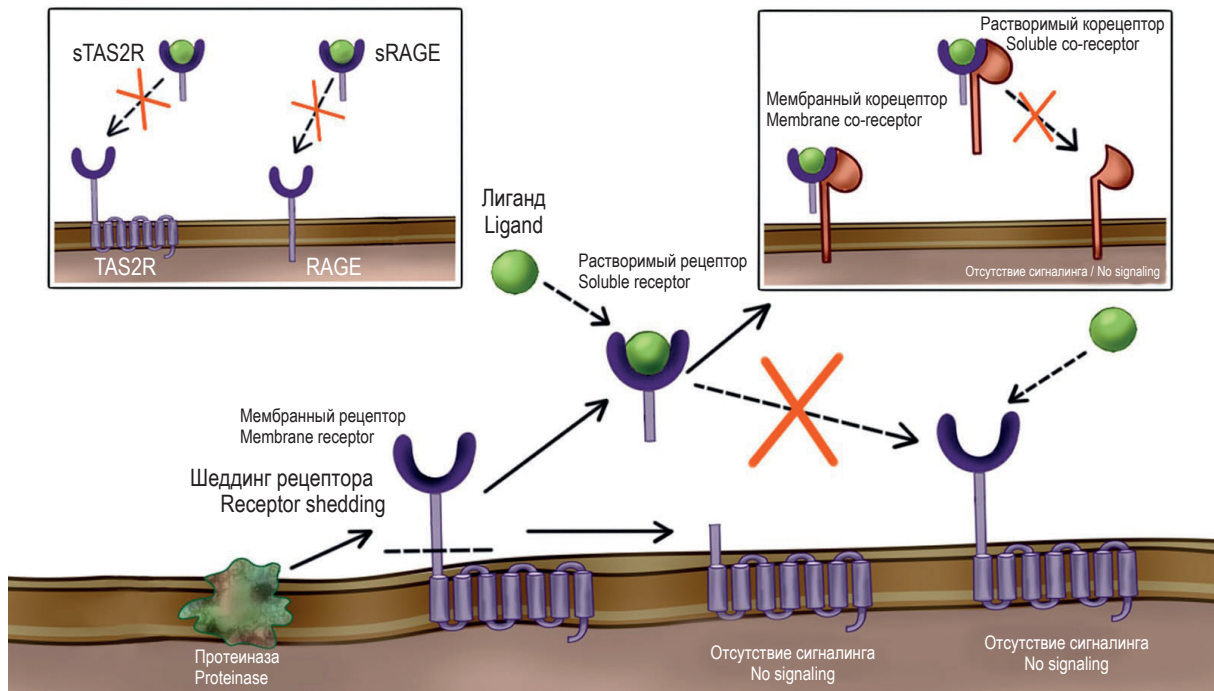


Рисунок 1. Один из основных возможных механизмов (протеолиз) образования растворимых рецепторов и их основной возможной функции (рецепторы ловушки) на примере растворимых рецепторов: sTas2R и sRAGE

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

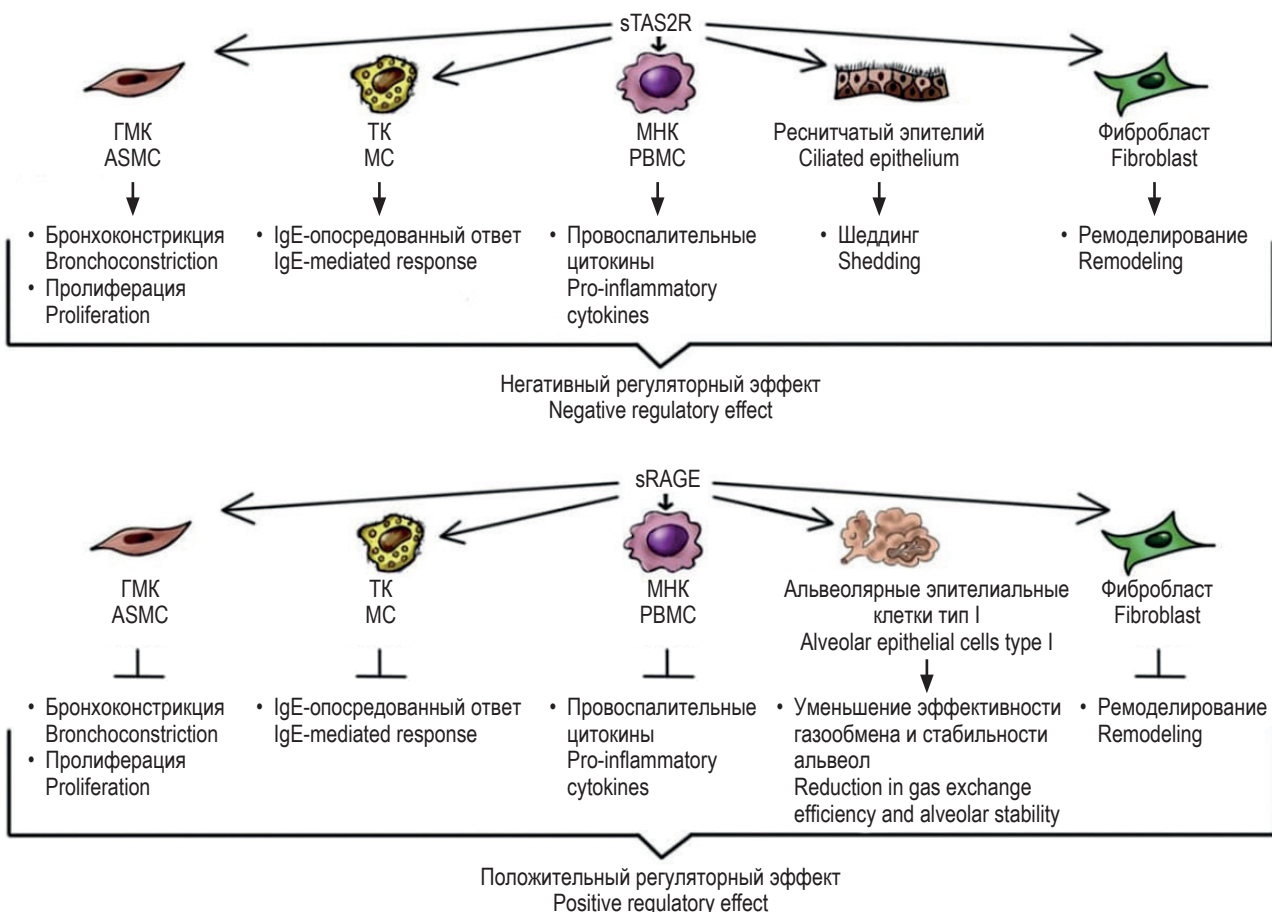


Рисунок 2. Возможные регуляторные эффекты растворимых рецепторов sTas2R и sRAGE при бронхиальной астме

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