10.46235/1028-7221-16663-SRF

РАСТВОРИМЫЙ РЕЦЕПТОР КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ КАК НОВЫЙ БИОМАРКЕР БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ: КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Терещенко С. Ю. [1],
Смольникова М. В. [1],
Горбачева Н. Н. [1]

[1] Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук».

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-16663-SRF

SOLUBLE RECEPTOR FOR ADVANCED GLYCATION ENDPRODUCTS (SRAGE) AS A NEW BIOMARKER OF ASTHMA IN CHILDREN: A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE AND OUR OWN FINDINGS

Tereshchenko S. Yu. [a],
Smolnikova M. V. [a],
Gorbacheva N. N. [a]

[a] Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-16663-SRF

Резюме

В последние годы внимание исследователей все чаще привлекает рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE), который играет важную роль в различных заболеваниях, связанных с деструкцией тканей, метаболическими и нейродегенеративными процессами, инфекциями, иммунными реакциями и воспалением различного генеза. Особенно актуальным становится изучение растворимой формы этого рецептора (sRAGE) как потенциального биомаркера для диагностики и мониторинга бронхиальной астмы (БА) у детей. Цель. В данной статье представлен краткий обзор литературы, посвященной роли RAGE и его лигандов в патогенезе респираторных заболеваний, а также анализируются собственные данные по изучению уровней sRAGE у детей с БА. Материалы и методы. Был обследован 101 ребенок в возрасте 7-18 лет страдающий БА, направленный в детский аллергологический центр (Красноярск, Россия). Дети с БА были разделены на три группы: контролируемая (n=45), частично контролируемая (n=19) и неконтролируемая астма (n=37) в соответствии с GINA-2023. Контрольную группу составили 92 сопоставимых по возрасту и полу ребенка (практически здоровые дети без признаков инфекции или аллергии). Уровень sRAGE в сыворотке крови определяли с помощью магнитно-иммуноферментного анализа (MAGPIX, Luminex, США; Merk Millipore, США). Данные представлены в виде медианы (25-75 % квартили). Использовался тест Kruskal-Wallis. Результаты. Уровень сывороточного sRAGE был снижен только при неконтролируемой БА у обследованных детей (рис. 1, p (тест Kruskal-Wallis) = 0,001). Кроме того, уровень sRAGE в сыворотке крови был снижен в группах обострения астмы, независимо от статуса обострения, вызванного вирусной инфекцией либо аллергенами. Выводы. Уровень сывороточного sRAGE тесно связан с контролем астмы и состоянием обострения у детей с БА в и может быть использован как новый маркер потери контроля над заболеванием и, возможно, как потенциальная мишень для терапевтического вмешательства.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, рецептор конечных продуктов гликозилирования, патогенез, воспаление, биомаркеры.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-16663-SRF

Abstract

In recent years, the receptor of glycosylation end products (RAGE) has increasingly attracted the attention of researchers and plays an important role in various in various diseases associated with tissue destruction, metabolic and neurodegenerative processes, infections, immune reactions and inflammation of various origins. The study of the soluble form of this receptor (sRAGE) as a potential biomarker for the diagnosis and monitoring of bronchial asthma (BA) in children is becoming particularly relevant. The aim. This article presents a brief review of the literature on the role of RAGE and its ligands in the pathogenesis of respiratory diseases, and analyzes our own data on the study of sRAGE levels in children with AD. Material and methods. We examined 101 children aged 7-18 years suffering from AD referred to the Children's Allergy Center (Krasnoyarsk, Russia). Children with AD were divided into three groups: controlled (n=45), partially controlled (n=19) and uncontrolled asthma (n=37) according to GINA-2023. The control group consisted of 92 age- and sex-matched children (virtually healthy children without signs of infection or allergy). Serum sRAGE levels were determined by magnetic immunoassay (MAGPIX, Luminex, USA; Merk Millipore, USA). Data are presented as median (25-75% quartiles). The Kruskal-Wallis test was used. Results. Serum sRAGE levels were reduced only in uncontrolled AD in the examined children (Figure 1, p (Kruskal-Wallis test) = 0.001). In addition, serum sRAGE levels were reduced in the asthma exacerbation groups, regardless of exacerbation status caused by viral infection or allergens. Conclusion. Thus, serum sRAGE levels are closely related to asthma control and exacerbation status in children with AD in and may be used as a novel marker of loss of disease control and possibly as a potential target for therapeutic intervention.

Keywords: asthma, children, receptor for advanced glycation endproducts, pathogenesis, inflammation, biomarkers **.**

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

1 Введение

Рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE, receptor for advanced glycation endproducts) – это паттерн-распознающий мембранный рецептор суперсемейства иммуноглобулинов, который взаимодействует с большим количеством эндогенных лигандов, сопряжённых с локальным и системным ответом организма на деструкцию/дегенерацию тканей, инфекцию и воспаление [2, 5, 9]. Подробная классификация паттерн-распознающих рецепторов была представлена в нашем недавнем обзоре [1]. Известно, что в среди всех клеток организма человека наиболее высокую экспрессию RAGE имеют альвеолоциты 2-го типа. RAGE-лиганды включают в себя собственно конечные продукты гликозилирования, HMGB1 (high-mobility group box-1) протеин, сывороточный амилоид А (S100A12, serum amyloid A), β амилоид, семейство S100 протеинов и β2-интегрин (CD11b) и др. Взаимодействие RAGE с лигандами вызывает активацию иммунного ответа, усиление воспалительной реакции, оксидативного стресса и ремоделинг тканей.

Известны две формы RAGE – мембранная и растворимая (sRAGE), которая может образовываться либо путём протеолитического отщепления, либо альтернативного РНК-сплайсинга. Классически, sRAGE является естественным антагонистом RAGE, ингибируя его рецептор-опосредованные метаболические эффекты по механизму обратной связи. Фактически, sRAGE действует как ловушка для лигандов RAGE, подавляя воспаление и повреждение клеток.

Чрезвычайно интенсивному изучению подверглась роль метаболических процессов с участием RAGE за последние 5-10 лет. Многочисленными кросс-секциональными исследованиями показана протективная роль sRAGE при метаболических (диабете, в том числе гестационном, ожирении, метаболическом синдроме), нейродегенеративных (болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых и ревматологических заболеваниях [3]. Крупные популяционные исследования показывают обратную корреляцию плазменной концентрации sRAGE и индекса массы тела, концентрации С-реактивного протеина, гликированного гемоглобина и маркеров хронической болезни почек. Патофизиологическая роль таких взаимосвязей не установлена и является предметом интенсивного изучения и обсуждения.

В настоящее время накопилось большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о критической роли метаболической оси лиганды-RAGE-sRAGE в патогенезе многих хронических заболеваний респираторного тракта. Подробный анализ современного состояния проблемы участия RAGE, sRAGE и лигандов в патогенезе заболеваний респираторного тракта проведен в фундаментальном обзоре Sukkar et al. [12]. Основная часть исследований убедительно доказывает увеличение продукции лигандов с параллельным ростом экспрессии RAGE и снижением концентрации sRAGE при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Меньше данных о такой взаимосвязи при бронхиальной астме (БА), однако отдельные кросс-

секциональные исследования показывают увеличение RAGE-лигандов (HMGB1) в плазме и мокроте пациентов с персистирующим аллергическим воспалением, что, как и в случае с ХОБЛ, отрицательно коррелирует с бронхиальной обструкцией (FEV1). Примечательно, что два недавних независимых Европейских “genome-wide” исследования убедительно показали наличие ассоциации варианта гена RAGE (SNP rs2070600) и степени бронхиальной обструкции у здоровых лиц по отношению FEV1/FVC [4, 10]. Исследование Sierra-Colomina et al. (2020) подчеркивает противовоспалительные свойства sRAGE, указывая на его потенциал в регулировании иммунных реакций и воспаления, особенно в легочной ткани [11].

В настоящее время активно обсуждаются гипотезы связи метаболических процессов в оси лиганды-RAGE с формированием нейтрофильного характера воспаления респираторного тракта [12] и ремоделингом мелких бронхов под влиянием экзогенных поллютантов (сигаретного дыма и промышленных выбросов). Наконец, значительная часть исследований этого направления респираторной медицины посвящена участию RAGE и его лигандов в модуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа. В частности, обсуждается роль взаимодействия RAGE и toll-like рецепторов, участия лигандов RAGE в поляризации Т-хелперов в сторону формирования Th2 и Th17 паттернов с соответствующим цитокиновым спектром в нижних отделах респираторного тракта [8]. Не исключено, что RAGE-зависимый путь бактериального воспаления в нижних дыхательных путях реципрокно модулируется важными механизмами врожденного иммунитета, обеспечивающими противобактериальную защиту: нарушением лектинового пути активации комплемента (низкой функциональной активностью маннозосвязывающего лектина и фиколина), дисфункцией toll-like рецепторов второго типа (TLR2) и молекул каскада TLR активации (IRAK4, MYD88 и TIRAP).

Как указывалось выше, растворимая форма RAGE (sRAGE) действует как своеобразная ловушка для лигандов RAGE, подавляя воспаление и повреждение клеток, и была предложена в качестве нового биомаркера астмы. Снижение уровня sRAGE наблюдается при ХОБЛ и нейтрофильной астме [12]. Более того, уровни оксида азота (FeNO) и sRAGE в сыворотке крови отрицательно коррелируют у детей с рецидивирующими хрипами [7]. В исследовании, опубликованном в 2023 году, изучалось клиническое значение растворимого рецептора конечных продуктов гликирования в сыворотке крови для оценки состояния пациентов с БА [5]. Исследование было направлено на определение значимости уровня sRAGE в сыворотке крови при оценке тяжести бронхиальной астмы, предполагая, что sRAGE может служить потенциальным биомаркером тяжести астмы [5]. Исследование Birben et al. выявило ассоциации между полиморфизмами Gly82Ser и -374 T/A в гене RAGE с более низким уровнем sRAGE в плазме крови, что указывает на генетическое влияние на экспрессию sRAGE и его потенциальные

последствия в механизмах формирования БА [2]. Патобиологические механизмы, связывающие sRAGE с астмой, были дополнительно выяснены в исследовании с использованием менделевской рандомизации, в котором особое внимание уделялось иммунным компонентам, участвующим в патобиологии астмы, с акцентом на роль RAGE [9]. Чрезвычайно интересное исследование было опубликовано исследователями из Нидерландов и Великобритании: авторы удалось показать, что рецидивирующие бронхиальные обструкции у детей раннего возраста ассоциированы с уже упоминавшейся мутацией гена RAGE (SNP rs2070600), ранее считавшейся исключительно генетическим маркером бронхообструктивных заболеваний взрослых [6].

Учитывая предполагаемую защитную роль sRAGE при астме, в нескольких исследованиях изучался его терапевтический потенциал. Sukkar et al. провели обзор данных, подтверждающих использование sRAGE в качестве терапевтической мишени при астме и других воспалительных заболеваниях [12]. Предполагается, что стратегии, направленные на повышение уровня sRAGE, такие как введение рекомбинантного sRAGE или использование малых молекулярных ингибиторов RAGE, могут стать перспективными терапевтическими подходами для лечения астмы.

Целью настоящего исследования было оценить уровень sRAGE в сыворотке крови в зависимости от степени контроля БА у детей.

2 **Материалы и методы**

Был обследован 101 ребенок в возрасте 7-18 лет страдающий БА (детский аллергологический центр, Красноярск, Россия). Дети с БА были разделены на три группы: контролируемая (n=45), частично контролируемая (n=19) и неконтролируемая астма (n=37) в соответствии с GINA-2023. Контрольную группу составили 92 сопоставимых по возрасту и полу ребёнка (практически здоровые дети без признаков инфекции или аллергии). Уровень sRAGE в сыворотке крови определяли с помощью магнитно-иммуноферментного анализа (MAGPIX, Luminex, США; Merk Millipore, США). Данные представлены в виде медианы (25-75 % квартили). Использовался тест Kruskal-Wallis.

3 **Результаты**

Уровень сывороточного sRAGE был снижен только при неконтролируемой БА у обследованных детей (рис. 1, p (тест Kruskal-Wallis) = 0,001). Кроме того, уровень sRAGE в сыворотке крови был снижен в группах обострения астмы, независимо от статуса обострения, вызванного вирусной инфекцией либо аллергенами: контрольная группа (n=92) - 227,5 (170-337.5) пг/мл, ремиссия (n=67) - 213 (157-320) пг/мл, вирусиндуцированное обострение (n=15) - 157 (63-242) пг/мл, аллерген-индуцированное обострение (n=24) - 128 (70,5-218) пг/мл, p (тест Kruskal-Wallis) = 0,005.

4 **Заключение**

Уровень сывороточного sRAGE тесно связан с контролем астмы и состоянием обострения у детей с БА в и может быть использован как новый

маркер потери контроля над заболеванием и, возможно, как потенциальная мишень для терапевтического вмешательства.

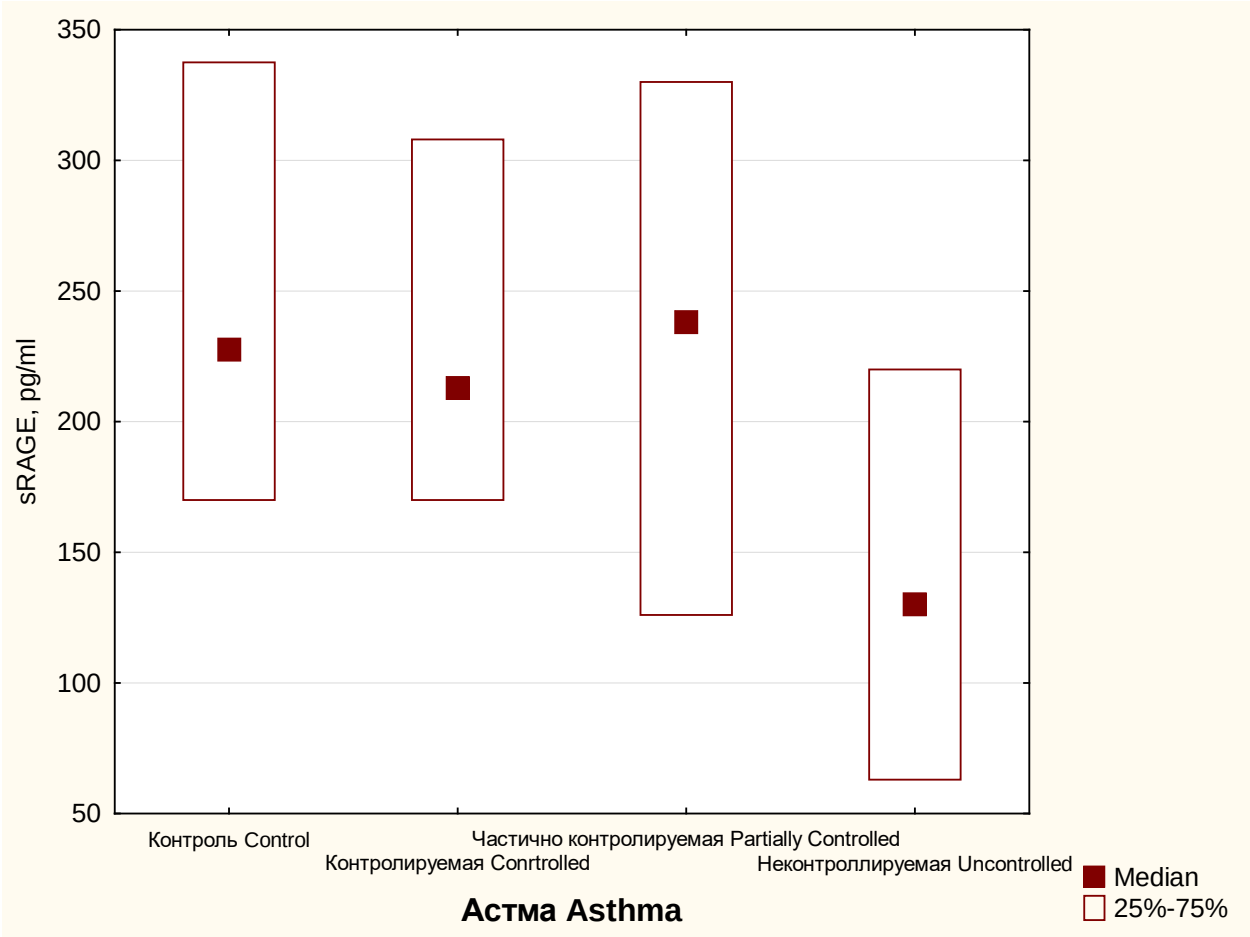
Благодарности

Исследование выполнено в НИИ медицинских проблем Севера – обособленном подразделении ФИЦ КНЦ СО РАН в рамках Госзадания № 124020100065-3.

10.46235/1028-7221-16663-SRF

РИСУНКИ

Рисунок 1. Уровень sRAGE в сыворотке крови при различной степени контроля БА у детей.
Figure 1. Serum sRAGE levels at different degrees of asthma control in children.



ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-16663-SRF

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Смольникова Марина Викторовна – к.б.н., руководитель группы молекулярно-генетических исследований, в.н.с.;
адрес: 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.;
телефон: 8(391)228-06-81;
e-mail: legise@mail.ru

Smolnikova Marina Victorovna – Ph.D. (Biology), Head of the Molecular Genetic Research Group, Leading Researcher;
address: 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, st. Partizana Zheleznyaka, 3g.;
telephone: 8(391)228-06-81;
e-mail: legise@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Терещенко Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей;
Tereshchenko Sergey Yurevich – M.D. (Medicine), Professor, Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children;
Горбачева Нина Николаевна – с.н.с.;
Gorbacheva Nina Nikolaevna – Senior Researcher.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-16663-SRF

Блок 3. Метаданные статьи

РАСТВОРИМЫЙ РЕЦЕПТОР КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ КАК НОВЫЙ БИОМАРКЕР БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ: КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

SOLUBLE RECEPTOR FOR ADVANCED GLYCATION ENDPRODUCTS (SRAGE) AS A NEW BIOMARKER OF ASTHMA IN CHILDREN: A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE AND OUR OWN FINDINGS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
SRAGE КАК БИОМАРКЕР АСТМЫ
SRAGE AS ASTHMA BIOMARKER

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, рецептор конечных продуктов гликозилирования, патогенез, воспаление, биомаркеры.
Keywords: asthma, children, receptor for advanced glycation endproducts, pathogenesis, inflammation, biomarkers.

Объединенный иммунологический форум 2024.
Количество страниц текста – 4,
Количество таблиц – 0,
Количество рисунков – 1.
27.03.2024

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-16663-SRF

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	Терещенко С., Смольникова М. Врожденные дисфункции паттерн-распознающих рецепторов в патогенезе инвазивной и рецидивирующей пневмококковой инфекции у детей // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, №2. – С. 229-238.	Congenital dysfunctions of pattern-recognizing receptors in the pathogenesis of invasive and recurrent pneumococcal infection in children	doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-229-238
2	Birben E., Şahiner Ü M., Kalaycı C. Determination of the effects of advanced glycation end products receptor polymorphisms and its activation on structural cell responses and inflammation in asthma. Turk J Med Sci, 2023, Vol. 53, no. 1, pp. 160-170.	-	doi: 10.55730/1300-0144.5569

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

3	Delrue C., Delanghe J.R., Speeckaert M.M. The role of sRAGE in cardiovascular diseases. Adv Clin Chem, 2023, Vol. 117, pp. 53-102.	-	doi: 10.1016/bs.acc.2023.08.005
4	Hancock D.B., Eijgelsheim M., Wilk J.B., Gharib S.A. et al. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. Nat Genet, 2010, Vol. 42, no. 1, pp. 45-52.	-	doi: 10.1038/ng.500
5	Hu H., Hu X., Wang Z., Gao L. et al. Clinical value of serum soluble receptor for advanced glycation end products in evaluating the condition of patients with bronchial asthma. Allergy and Asthma Proceedings, 2023, Vol. 44, no. 4, pp. 258-264.	-	doi: 10.2500/aap.2023.44.230027
	Kerkhof M., Boezen H.M., Granell R.,	-	doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.004

6	Wijga A.H. et al. Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes. J Allergy Clin Immunol, 2014, Vol. 133, no. 1, pp. 68-76.e61-64.		
7	Li Y., Wu R., Tian Y., Bao T. et al. Fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptors for advanced glycation end products are negatively correlated in children with recurrent wheezing. Asian Pac J Allergy Immunol, 2017, Vol. 35, no. 1, pp. 33-37.	-	doi: 10.12932/ap0746
	Moser B., Desai D.D., Downie M.P., Chen Y. et al. Receptor for advanced glycation end products expression on T cells contributes to antigen-specific cellular expansion in vivo. J Immunol, 2007, Vol. 179, no. 12, pp. 8051-8058.	-	doi: 10.4049/jimmunol.179.12.8051

10.46235/1028-7221-16663-SRF

8			
9	Raita Y., Zhu Z., Freishtat R.J., Fujiogi M. et al. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and asthma: Mendelian randomisation study. Pediatric Allergy and Immunology, 2021, Vol. 32, no. 5, pp. 1100-1103.	-	doi: 10.1111/pai.13478
10	Repapi E., Sayers I., Wain L.V., Burton P.R. et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. Nat Genet, 2010, Vol. 42, no. 1, pp. 36-44.	-	doi: 10.1038/ng.501
11	Sierra-Colomina M., García-Salido A., Leoz-Gordillo I., Martínez De Azagra-Garde A. et al. sRAGE as severe acute bronchiolitis biomarker, prospective observational study. Pediatric Pulmonology, 2020, Vol. 55, no. 12, pp.	-	doi: https://doi.org/10.1002/ppul.25048

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-16663-SRF

	3429-3436.		
12	Sukkar M.B., Ullah M.A., Gan W.J., Wark P.A. et al. RAGE: a new frontier in chronic airways disease. Br J Pharmacol, 2012, vol. 167, no. 6, pp. 1161-1176.	-	doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)