

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

Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

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.

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.

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 Краскела–Уоллиса.

Уровень сывороточного sRAGE был снижен только при неконтролируемой БА у обследованных детей (рис. 1, p (тест Краскела–Уоллиса) = 0,001). Кроме того, уровень sRAGE в сыворотке крови был снижен в группах обострения астмы, независимо от статуса обострения, вызванного вирусной инфекцией либо аллергенами.

Адрес для переписки:

Смольникова Марина Викторовна
Научно-исследовательский институт медицинских
проблем Севера
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел.: 8 (391) 228-06-81.
E-mail: legise@mail.ru

Address for correspondence:

Marina V. Smolnikova
Research Institute of Medical Problems of the North
3g Partizan Zheleznyak St
Krasnoyarsk
660022 Russian Federation
Phone: +7 (391) 228-06-81.
E-mail: legise@mail.ru

Образец цитирования:

С.Ю. Терещенко, М.В. Смольникова, Н.Н. Горбачева
«Растворимый рецептор конечных продуктов
гликозилирования как новый биомаркер
бронхиальной астмы у детей: краткий обзор
литературы и собственные данные» // Российский
иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 2. С. 237-242.
doi: 10.46235/1028-7221-16663-SRF

© Терещенко С.Ю. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.Yu. Tereshchenko, M.V. Smolnikova, N.N. Gorbacheva
“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”, Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024,
Vol. 27, no. 2, pp. 237-242.
doi: 10.46235/1028-7221-16663-SRF

© Tereshchenko S.Yu. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16663-SRF

Уровень сывороточного sRAGE тесно связан с контролем астмы и состоянием обострения у детей с БА 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

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., Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N.

Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

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.

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.

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.

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.

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

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

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, сопряженных 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 иммун-

ного ответа, усиление воспалительной реакции, оксидативного стресса и ремоделинг тканей.

Известны две формы RAGE – мембранная и растворимая (sRAGE), которая может образовываться либо путем протеолитического отщепления, либо альтернативного РНК-сплайсинга. Классически, sRAGE является естественным антагонистом RAGE, ингибируя его рецепторопосредованные 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 и соавт. [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 и соавт. (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 и соавт. 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,

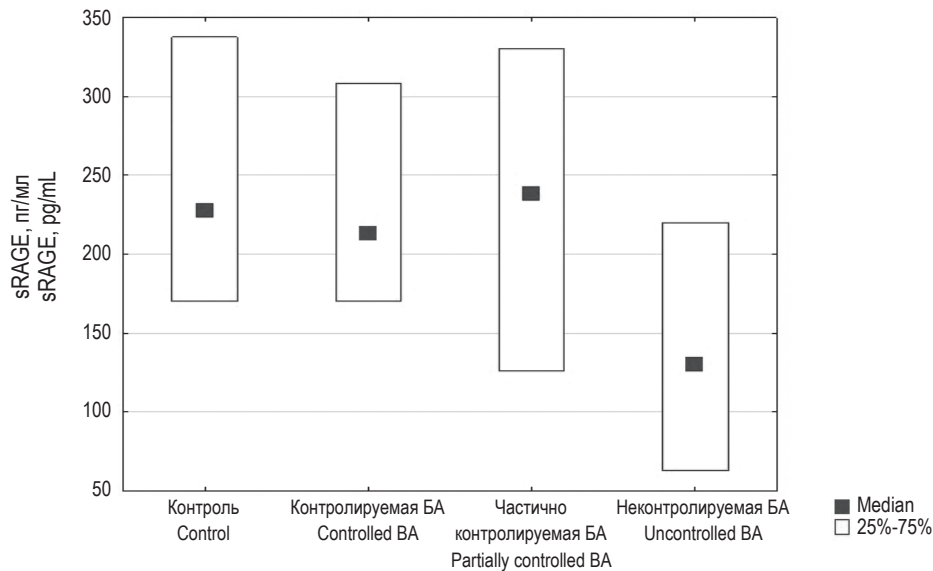


Рисунок 1. Уровень sRAGE в сыворотке крови при различной степени контроля БА у детей

Figure 1. Serum sRAGE levels at different degrees of asthma control in children

были дополнительно выяснены в исследовании с использованием менделевской рандомизации, в котором особое внимание уделялось иммунным компонентам, участвующим в патофизиологии астмы, с акцентом на роль RAGE [9]. Чрезвычайно интересное исследование было опубликовано исследователями из Нидерландов и Великобритании: авторам 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 и соавт. 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.

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 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 Краскела–Уоллиса.

Результаты и обсуждение

Уровень сывороточного sRAGE был снижен только при неконтролируемой БА у обследованных детей (рис. 1, p (тест Краскела–Уоллиса) = 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 Краскела–Уоллиса) = 0,005.

Заключение

Уровень сывороточного sRAGE тесно связан с контролем астмы и состоянием обострения у детей с БА и может быть использован как новый маркер потери контроля над заболеванием и, возможно, как потенциальная мишень для терапевтического вмешательства.

Список литературы / References

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. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, no. 2, pp. 229-238. (In Russ.)] 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.
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.
4. Hancock D.B., Eijgelsheim M., Wilk J.B., Gharib S.A., Loehr L.R., Marcianti K.D., Franceschini N., van Durme Y.M.T.A., Chen T.-H., Barr R.G., Schabath M.B., Couper D.J., Brusselle G.G., Psaty B.M., van Duijn C.M., Rotter J.I., Uitterlinden A.G., Hofman A., Punjabi N.M., Rivadeneira F., Morrison A.C., Enright P.L., North K.E., Heckbert S.R., Lumley T., Stricker B.H.C., O'Connor G.T., London S.J. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. *Nat. Genet.*, 2010, Vol. 42, no. 1, pp. 45-52.
5. Hu H., Hu X., Wang Z., Gao L., Jin J., Xia J., Huang L., Li S. Clinical value of serum soluble receptor for advanced glycation end products in evaluating the condition of patients with bronchial asthma. *Allergy Asthma Proc.*, 2023, Vol. 44, no. 4, pp. 258-264.
6. Kerkhof M., Boezen H.M., Granell R., Wijga A.H., Brunekreef B., Smit H.A., de Jongste J.C., Thijs C., Mommers M., Penders J., Henderson J., Koppelman G.H., Postma D.S. 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., Tian Z. 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.
8. Moser B., Desai D.D., Downie M.P., Chen Y., Yan Sh.F., Herold K., Schmidt A.M., Clynes R. 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.
9. Raita Y., Zhu Z., Freishtat R.J., Fujiogi M., Liang L., Patregiani J.T., Camargo C.A., Hasegawa K. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and asthma: Mendelian randomisation study. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2021, Vol. 32, no. 5, pp. 1100-1103.
10. Repapi E., Sayers I., Wain L.V., Burton P.R., Johnson T., Obeidat M., Zhao J.H., Ramasamy A., Zhai G., Vitart V., Huffman J.E., Igl W., Albrecht E., Deloukas P., Henderson J., Granell R., McArdle W.L., Rudnicka A.R.; Wellcome Trust Case Control Consortium; Barroso I., Loos R.J.F., Wareham N.J., Mustelin L., Rantanen T., Surakka I., Imboden M., Wichmann H.E., Grkovic I., Jankovic S., Zgaga L., Hartikainen A.-L., Peltonen L., Gyllenstein U., Johansson A., Zaboli G., Campbell H., Wild S.H., Wilson J.F., Gläser S., Homuth G., Völzke H., Mangino M., Soranzo N., Spector T.D., Polasek O., Rudan I., Wright A.F., Heliövaara M., Ripatti S., Pouta A., Naluai A.T., Olin A.C., Torén K., Cooper M.N., James A.L., Palmer L.J., Hingorani A.D., Wannamethee S.G., Whincup P.H., Smith G.D., Ebrahim S., McKeever T.M., Pavord I.D., MacLeod A.K., Morris A.D., Porteous D.J., Cooper C., Dennison E., Shaheen S., Karrasch S., Schnabel E., Schulz H., Grallert H., Bouatia-Naji N., Delplanque J., Froguel P., Blakey J.D.; NSHD Respiratory Study Team; Britton J.R., Morris R.W., Holloway J.W., Lawlor D.A., Hui J., Nyberg F., Jarvelin M.-R., Jackson C., Kähönen M., Kaprio J., Probst-Hensch N.M., Koch B., Hayward C., Evans D.M., Elliott P., Strachan D.P., Hall I.P., Tobin M.D. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat. Genet.*, 2010, Vol. 42, no. 1, pp. 36-44.
11. Sierra-Colomina M., García-Salido A., Leoz-Gordillo I., de Azagra-Garde A.M., Melen G., García-Teresa M.Á., Iglesias-Bouzas M., Nieto-Moro M., Ramírez-Orellana M., Serrano-González A. sRAGE as severe acute bronchiolitis biomarker, prospective observational study. *Pediatr. Pulmonol.*, 2020, Vol. 55, no. 12, pp. 3429-3436.
12. Sukkar M.B., Ullah M.A., Gan W.J., Wark P.A., Chung K.F., Hughes J.M., Armour C.L., Phipps S. RAGE: a new frontier in chronic airways disease. *Br. J. Pharmacol.*, 2012, vol. 167, no. 6, pp. 1161-1176.

Авторы:

Смольникова М.В. — к.б.н., руководитель группы молекулярно-генетических исследований, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Authors:

Smolnikova M.V., PhD (Biology), Head, Molecular Genetic Research Group, Leading Research Associate, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Терещенко С.Ю. — д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр” Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Горбачева Н.Н. — старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр” Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Tereshchenko S.Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Gorbacheva N.N., Senior Research Associate, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 27.03.2024
Отправлена на доработку 29.03.2024
Принята к печати 30.03.2024

Received 27.03.2024
Revision received 29.03.2024
Accepted 30.03.2024