

Роль рецептора к конечным продуктам гликирования (RAGE) в патогенезе бронхиальной астмы

Л.Н.Сорокина, В.Н.Минеев, А.С.Павлова ✉, В.И.Трофимов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

В настоящее время обсуждается роль рецептора к конечным продуктам гликирования (*Receptor for Advanced Glycation Endproducts* – RAGE), а также его изоформ, в патогенезе бронхиальной астмы. **Целью** исследования являлся обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной роли RAGE в патогенезе БА. Поиск литературных данных осуществлялся в реферативных базах данных *PubMed* и РИНЦ. **Результаты.** Согласно литературным данным, RAGE рассматривается как возможный биомаркер заболевания или позволяет использовать лиганд-RAGE в качестве мишени для терапевтического вмешательства. **Заключение.** Для изучения данной темы и возможной разработки новых подходов к тактике ведения пациентов с БА требуются дальнейшие экспериментальные и клинические исследования.

Ключевые слова: бронхиальная астма, RAGE, гликирование.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Сорокина Л.Н. и соавт., 2025

Для цитирования: 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; 35 (1): 95–101. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-95-101

The role of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in the pathogenesis of asthma

Lada N. Sorokina, Valery N. Mineev, Anastasiia S. Pavlova ✉, Vasilii I. Trofimov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Now the role of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and its isoforms in the pathogenesis of asthma is discussed. **The aim** was to review national and foreign literature on the role of RAGE in the pathogenesis of asthma. The search was performed in the PubMed and RISC databases. **Results.** The available literature data allow considering RAGE as a possible biomarker of the disease or to use the ligand-RAGE axis as a target for therapeutic intervention. **Conclusion.** This subject requires further experimental and clinical studies for the possible development of new approaches to the management of patients with asthma.

Key words: asthma, RAGE, glycation.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. The study was not sponsored.

© Sorokina L.N. et al., 2025

For citation: 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; 35 (1): 95–101 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-95-101

К настоящему времени сложилось устойчивое представление о существовании различных клинко-патогенетических вариантов бронхиальной астмы (БА) [1], при этом ряд особенностей течения заболевания, а также возможность применения дифференцированных подходов к тактике ведения пациентов обусловлены многообразием этих вариантов.

По данным экспериментальных работ в качестве одного из потенциальных механизмов патогенеза как аллергического, так и неаллергического вариантов БА обсуждается путь сигнализации рецептора конеч-

ных продуктов гликирования (*Receptor for Advanced Glycation Endproducts* – RAGE), что побудило авторов к дальнейшему изучению данной темы [2].

Благодаря многолетнему опыту исследования механизмов БА на базе кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Чернуцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации определен ряд закономерностей течения заболевания, в т. ч. в отношении углеводного обмена. Так, рассматривался антагонизм аллергической БА и сахарного диабета 1-го типа, что могло быть связано с обнаруженным парадоксальным изменением мембранного транспорта глюкозы в эритроцитах при аллергической БА [3]. С другой стороны, между БА и сахарным диабетом 2-го типа предполагается наличие общих патогенетических механизмов [4, 5]. Непосредственно феномен гликирования белков при БА рассматривался в литературном обзоре [6], однако особый интерес вызвало всестороннее изучение процессов гликирования и взаимодействия конечных продуктов гликирования и рецептора к ним у пациентов с БА.

Целью данной работы является обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению роли RAGE в патогенезе БА. Поиск литературных данных осуществлялся в реферативных базах данных *PubMed* и РИНЦ с использованием ключевых слов: RAGE, *asthma*, бронхиальная астма.

Строение и изоформы RAGE

По данным мировой литературы о строении RAGE, который относится к семейству иммуноглобулиновых рецепторов [7], известно многое. Также некоторые варианты RAGE рассматриваются как представители рецепторов-«мусорщиков» (скавенджер-рецепторов) класса J [8], которые способны не только активировать внутриклеточные пути сигнализации, но и участвовать в деградации конечных продуктов гликирования (*Advanced Glycation End-products* – AGE) [9].

RAGE экспрессируется макрофагами, дендритными клетками, нейронами, гепатоцитами, эндотелиоцитами, Т-хелперами 1-го типа, эпителиальными клетками, гладкомышечными клетками сосудов, кардиомиоцитами, фибробластами [10], остеобластами, остеокластами [10], эозинофилами, В-лимфоцитами [11]. При этом экспрессия RAGE различается в зависимости от вида ткани и типа клеток [12]. В частности, установлено, что RAGE высоко экспрессируется альвеолоцитами 1-го типа [11].

Известно о существовании разных изоформ рецептора. Мембраносвязанная (mRAGE) или полноразмерная (flRAGE) форма состоит из внеклеточного, трансмембранного и цитоплазматического доменов [11]. Внеклеточный домен, отвечающий за распознавание лигандов [13], составляют N-концевая сигнальная последовательность, один V-домен и два C-домена (C1 и C2) [12, 13].

Кроме полноразмерного RAGE, существуют следующие варианты:

- С-усеченный RAGE (cRAGE), у которого в результате протеолитического расщепления отсекаются трансмембранный и C-концевой домены;
- N-усеченный RAGE, у которого удален домен V-типа, связывающий лиганд;
- эндогенный секреторный RAGE (esRAGE), образующийся в результате альтернативного сплайсинга РНК [14].

К настоящему времени выделены 20 сплайсинговых форм RAGE [11].

Как правило, отдельно выделяется растворимая форма рецептора (sRAGE), которая содержит только внеклеточный домен и является продуктом либо альтернативного сплайсинга, либо протеолитического расщепления mRAGE с помощью ADAM10 или матриксной металлопротеиназы-9 [11]. Таким образом, sRAGE преимущественно составляют cRAGE и esRAGE. По одним данным, esRAGE в легочной ткани составляют около 7 %, однако точное соотношение изоформ пока неясно [15]. Поскольку esRAGE и cRAGE содержат лиганд-распознающие домены, то считается, что эти формы функционально эквивалентны и могут связывать одни и те же лиганды RAGE [14].

Однако в литературных источниках есть некоторое несогласование обозначений: иногда sRAGE относится к растворимому RAGE в целом (формы, полученные в результате протеолиза и / или сплайсинга), иногда — только к растворимому RAGE, полученному в результате протеолитического расщепления [16].

Стоит обратить внимание, что разделение RAGE на мембраносвязанную и растворимую формы имеет определенное значение. Большинство авторов sRAGE рассматривается как «приманка» для лигандов RAGE [13, 14, 17]. Связываясь с лигандом, растворимая форма sRAGE препятствует связыванию лиганда с мембранной формой (mRAGE) и, соответственно, дальнейшей активации внутриклеточных путей сигнализации. Первоначально AGE рассматривались в качестве основного лиганда для RAGE [18]. AGE представляют собой гетерогенную группу соединений, образующихся в результате гликирования или реакции Майяра, протекающего в несколько этапов между углеводами и свободными аминокислотами белков, липидов, нуклеиновых кислот [19]. AGE могут поступать в организм с пищей, а также синтезироваться эндогенно при повышении уровня глюкозы, старении тканей [20], а также микробиотой [21].

Особенности сигнализации RAGE

Наиболее активно RAGE изучались в контексте механизмов становления и осложнений сахарного диабета. Однако в последние годы широко обсуждается роль RAGE и оси лиганд / RAGE в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, аллергических реакций, сердечно-сосудистой патологии, болезней органов дыхания (БА, хроническая обструктивная болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром, кистозный фиброз), иммуновоспалительных заболеваний [22, 23].

Сейчас известно, что RAGE способен распознавать и другие вещества, в частности, белок-1 высокомолекулярной группы (HMGB1), S100 / калгранулины, амилоидный бета-пептид, белки комплемента (C3a и C1q), лизофосфатидную кислоту, фосфатидилсерин, липополисахарид, транстиретин, гепарин сульфат и белки теплового шока [10].

Таким образом, изучение эффектов RAGE затруднено в связи с тем, что RAGE может связывать разные лиганды, а также лиганды RAGE могут связываться с другими рецепторами [11].

Запускаемые после распознавания лиганда внутриклеточные сигнальные пути RAGE зависят от ряда факторов, в т. ч. особенностей лиганда, его способа связывания с рецептором, типа клеток или ткани, состояния олигомеризации лиганда [11].

Описанные в литературе сигнальные пути RAGE включают PI3K/Akt, MAPK/ERK, Src/RhoA, JAK/STAT, NADPH-оксидазы [10, 11]. Как правило, данные пути ассоциированы с активацией воспалительных реакций. Взаимодействие AGE / RAGE может влиять на воспаление, индукцию окислительного повреждения, подвижность клеток и изменения в клеточном метаболизме [10].

Одним из эффектов сигнализации RAGE является активация NADPH-оксидазы и образование активных форм кислорода; таким образом, RAGE участвует в окислительном стрессе [11, 24]. При этом возможно усиление экспрессии RAGE в присутствии лигандов во внеклеточной среде, что приводит к нарастанию эффектов RAGE. Например, транскрипционный фактор NF- κ B может напрямую связываться с геном, кодирующим RAGE, таким образом способствуя усилению экспрессии RAGE [11].

Роль RAGE в патогенезе бронхиальной астмы

Предполагаемая роль RAGE в патогенезе БА определяется широким спектром эффектов, большая часть которых продемонстрирована в экспериментальных условиях на мышах.

Отсутствие единой экспериментальной модели БА обусловлено наличием разных клинко-патогенетических вариантов БА. Модель эозинофильной БА включает интраназальное введение овальбумина куриных яиц (OVA) у ранее иммунизированных мышей. Модели ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, также воспроизводят высокое эозинофильное воспаление дыхательных путей у животных с ожирением [24]. Существует также мышьяная модель, при использовании которой предусматривается интраназальная аппликация антигенами клещей домашней пыли (HDM) [25]. Для моделирования тяжелой стероид-резистентной нейтрофильной БА в исследованиях использовался экстракт *Alternaria alternata* [26].

P.S. Milutinovic et al. продемонстрировано, что RAGE может участвовать в ряде патофизиологических процессов при БА и аллергических заболеваниях, в частности, гиперреактивности дыхательных путей, гиперсекреции слизи, ремоделировании дыхательных путей, легочной эозинофилии [25].

В то же время у нокаутных по гену *RAGE* мышей не развивалась гиперчувствительность, эозинофильное воспаление и ремоделирование дыхательных путей. С другой стороны, при лечении мышей «дикого» типа ингибитором RAGE заметно уменьшалось воспаление в модели HDM [25]. В экспериментальной мо-

дели БА, вызванной толуилендиизоцианатом (TDI), подавление RAGE приводило к снижению гиперреактивности и воспаления в дыхательных путях [27].

F.Zhang et al. показано, что при интратрахеальном введении мышам sRAGE предотвращается опосредованное Т-хелперами 17-го типа (Th17) воспаление дыхательных путей при нейтрофильной БА, частично за счет блокады передачи сигналов HMGB1/RAGE в дендритных клетках [28].

По результатам полимеразной цепной реакции в реальном времени показано, что экспрессия мРНК HMGB1 и RAGE была значительно повышена в тканях легких у мышей с БА и ожирением по сравнению с контрольной группой [29].

F.Zhang et al. выявлено, что уровни sRAGE значительно снижаются в бронхоальвеолярной жидкости у мышей с БА. Кроме того, определялась отрицательная корреляция между уровнями sRAGE и количеством нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости у мышей, сенсибилизированных к OVA и липополисахариду [28].

Ряд эффектов RAGE определяется конкретным лигандом. Так, взаимодействие с лигандом S100A12 способствует дегрануляции тучных клеток и IgE-опосредованным реакциям в легких [11]. HMGB1 способствует миграции эозинофилов в легкие при БА [11].

RAGE необходим для накопления врожденных лимфоидных клеток (ILC2s) в легких у мышей в ответ на аллергены, что может влиять на развитие астматического фенотипа [11, 17]. RAGE также способствует экспрессии IL-33 в легких [11].

От передачи сигналов RAGE зависят некоторые реакции адаптивного иммунитета: созревание дендритных клеток, поляризация CD4⁺ клеток Th1 [11], дифференцировка [30], прайминг и пролиферация Т-клеток [11].

K.N. Killian et al. высказано предположение, что RAGE может обнаруживать компоненты, ассоциированные с внеклеточными нейтрофильными ловушками (NET) в результате нетоза, способствующие активации инфламماسом и привлечению нейтрофилов [26], что может поддерживать нейтрофилию в ряде случаев.

K. Van Crombruggen et al. выдвинута гипотеза о том, что sRAGE может обладать как про-, так и противовоспалительными свойствами, что во многом определяется видом ткани, воспалительного окружения при разных заболеваниях, и таким образом затрудняется интерпретация эффектов RAGE [31].

Противоречивость имеющихся данных связывается с разными изоформами рецептора, полиморфизмом гена *RAGE*, особенностями его связывания с разными лигандами, вариантами сигнальных путей, особенностями дегградации рецептора [13–15].

Уровни RAGE у пациентов с бронхиальной астмой

Следует отметить, что исследования уровней RAGE у пациентов с БА немногочисленны. Некоторые данные носят противоречивый характер. Большая часть исследований — наблюдательные. В ряде исследо-

ваний изучение уровней RAGE проводилось среди групп детей, у которых предполагается преобладание аллергического варианта БА.

По данным ряда работ продемонстрировано снижение уровней sRAGE у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [32, 33]. В работе *С.Ю.Терещенко и соавт.* уровень сывороточного sRAGE был снижен только при неконтролируемой БА у обследованных детей, а также в группах обострения БА вне зависимости от статуса обострения, вызванного вирусной инфекцией либо аллергенами [34].

M.Y.El-Seify et al. установлено, что у пациентов с БА и преобладанием нейтрофилов ($> 2\%$ эозинофилов и $\geq 40\%$ нейтрофилов) по данным цитологического анализа мокроты уровень sRAGE был ниже по сравнению с лицами, у которых выявлено $> 2\%$ эозинофилов и $< 40\%$ нейтрофилов [32]. Кроме того, обнаружена положительная корреляция между уровнями sRAGE и величиной объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$, %) [32].

Имеются и противоположные данные. Так, *Y.Zhou et al.* выявлено достоверные отрицательные корреляционные связи между уровнями RAGE и $ОФВ_1$ (%), а также положительные корреляционные связи между уровнями RAGE и процентным содержанием нейтрофилов в индуцированной мокроте [35].

M.B.Sukkar et al. установлено, что у пациентов с нейтрофильной БА уровни легочного sRAGE не определялись, в то время как при ненейтрофильной БА уровни sRAGE были почти идентичны значениям в контрольной группе [15]. Рассматривается снижение уровней sRAGE у пациентов с нейтрофильной БА с возможностью деградации или протеолиза рецептора [15].

J.T. Patregiani et al. у детей с БА в группе с высоким уровнем sRAGE в бронхоальвеолярной жидкости определялись более низкие уровни эозинофилов и IgE в сыворотке крови по сравнению с группой с низким уровнем sRAGE [17]. Значимая отрицательная корреляция между уровнями sRAGE и количеством эозинофилов и общим IgE показана *M.Y.El-Seify et al.* [32].

Обращает на себя внимание проспективное исследование *J.Magnier et al.*, по результатам которого показано, что средний уровень sRAGE в плазме крови не различался у здоровых детей и детей с БА, что могло быть связано с тем, что в группе детей с БА отмечалось контролируемое течение заболевания. Также выявлены особенности уровней sRAGE в плазме крови с рядом анамнестических факторов: sRAGE был значительно снижен при воздействии табака во время беременности матери, а также у детей, проживающих в квартирах, по сравнению с детьми, проживающими в домах [36].

T.Watanabe et al. сообщается, что среди пациентов с БА уровни в мокроте esRAGE были значимо выше у пациентов с БА, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Однако существенного повышения esRAGE, связанного с тяжестью БА, не выявлено [37].

E.M.Alzayadneh et al. показано, что соотношение между esRAGE / RAGE у детей с БА было в 2 раза

выше, чем у здоровых детей, при этом уровни esRAGE существенно не различались между группами. Соотношение esRAGE / sRAGE в группе пациентов с неконтролируемой БА отрицательно коррелировало с оценкой по опроснику по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test* – АСТ) [33].

Y.Li et al. выявлено, что у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией и высоким риском развития БА уровень sRAGE в сыворотке крови был ниже по сравнению с таковой у пациентов подгруппы низкого риска развития БА. После ингаляции пульмикорта уровень sRAGE увеличился. Уровни sRAGE в сыворотке крови и фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе ($FeNO$) обратно коррелировали у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией [38].

Представляет интерес наличие некоторых закономерностей у пациентов с БА при разных генетических вариантах RAGE. Так, *Y.Lyu et al.* показано, что уровни sRAGE были снижены у пациентов с нейтрофильной БА и повышены у пациентов с БА без нейтрофилии по сравнению со здоровыми лицами. При этом частота генотипов G82S различалась среди разных фенотипов БА: у больных с нейтрофильной БА с генотипами A/G или A/A уровень sRAGE был достоверно снижен по сравнению с генотипом G/G [14]. Также выявлено, что полиморфизмы Gly82Ser и -374 T/A в гене RAGE были ассоциированы с более низкими уровнями sRAGE в плазме крови [39].

В терапевтической стратегии, направленной на ось RAGE / лиганды, в литературных данных рассматривается ряд препаратов, которые включают ингибитор AGE (аминогуанидин), «разрыватель» поперечных сшивок AGE (алагебриум и родственные соединения), антиоксиданты, лекарственные препараты и натуральные вещества, обладающие свойствами против AGE / RAGE, такие как бисфосфонаты, статины, метформин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, пиридоксамин, аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин и витамины D и K, агонисты глюкагоноподобного пептида [10]. В частности, при приеме розувастатина значительно снижались уровни HMGB1 и RAGE в миокарде у крыс, получавших адриамицин [40].

В отношении перспектив терапии БА известно о клиническом исследовании ингаляционной формы, направленной на подавление экспрессии гена RAGE, которая приводит к дозозависимому снижению уровня sRAGE в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости [41].

Заключение

Сведения о роли разных изоформ RAGE в патогенезе БА постепенно накапливаются. Большая часть работ в клинической практике посвящена исследованию уровней sRAGE. Дальнейшее изучение фундаментальных основ сигнализации RAGE при БА может служить предпосылкой для разработки новых подходов к терапии БА с использованием RAGE в качестве терапевтической мишени.

Литература

- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? *Пульмонология*. 2015; 25 (1): 5–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18.
- Brandt E., Lewkowich I. RAGE-induced asthma: A role for the receptor for advanced glycation end-products in promoting allergic airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (3): 651–653. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.012.
- Колычев А.П., Минеев В.Н., Булатова Н.Ю., Федосеев Г.Б. Особенности инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме. *Пульмонология*. 1994; (2): 48–51. Доступно на: https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3585/2953?locale=ru_RU
- Иванов В.А., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н. и др. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? *Пульмонология*. 2014; (6): 103–107. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107.
- Иванов В.А., Рубеко Е., Сорокина Л.Н. и др. Бронхиальная астма в сочетании с сахарным диабетом типа 2: клинико-патогенетические особенности. *Врач*. 2016; (7): 36–38. Доступно на: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-07-11>
- Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Феномен гликирования белков при бронхиальной астме. *Университетский терапевтический вестник*. 2023; 5 (4): 73–81. DOI: 10.56871/UTJ.2023.73.75.006.
- Ullah M.A., Loh Z., Gan W.J. et al. Receptor for advanced glycation end products and its ligand high-mobility group box-1 mediate allergic airway sensitization and airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (2): 440–450. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1035.
- Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека. *Медицинская иммунология*. 2020; 22 (1): 7–48. DOI: 10.15789/1563-0625-PAP-1893.
- Smith P.K., Venter C., O'Mahony L. et al. Do advanced glycation end products contribute to food allergy? *Front. Allergy*. 2023; 4: 1148181. DOI: 10.3389/falgy.2023.1148181.
- Asadipooya K., Uy E. M. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: review of the literature. *J. Endocr. Soc.* 2019; 3 (10): 1799–1818. DOI: 10.1210/js.2019-00160.
- Oczypok E.A., Perkins T.N., Oury T.D. All the “RAGE” in lung disease: The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a major mediator of pulmonary inflammatory responses. *Paediatr. Respir. Rev.* 2017; 23: 40–49. DOI: 10.1016/j.prrv.2017.03.012.
- Perkins T.N., Donnell M.L., Oury T.D. The axis of the receptor for advanced glycation endproducts in asthma and allergic airway disease. *Allergy*. 2021; 76 (5): 1350–1366. DOI: 10.1111/all.14600.
- Sukkar M.B., Ullah M.A., Gan W.J. et al. RAGE: a new frontier in chronic airways disease. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167 (6): 1161–1176. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x.
- Lyu Y., Zhao H., Ye Y. et al. Decreased soluble RAGE in neutrophilic asthma is correlated with disease severity and RAGE G82S variants. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (3): 4131–4137. DOI: 10.3892/mmr.2017.8302.
- Sukkar M.B., Wood L.G., Toozee M. et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 721–729. DOI: 10.1183/09031936.00022011.
- Sparvero L.J., Asafu-Adjei D., Kang R. et al. RAGE (receptor for advanced glycation endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. *J. Transl. Med.* 2009; 7: 17. DOI: 10.1186/1479-5876-7-17.
- Patregnani J.T., Brooks B.A., Chorvinsky E., Pillai D. K. High BAL sRAGE is associated with low serum eosinophils and IgE in children with asthma. *Children (Basel)*. 2020; 7 (9): 110. DOI: 10.3390/children7090110.
- Serban A.I., Stanca L., Geicu O.I. et al. RAGE and TGF- β 1 cross-talk regulate extracellular matrix turnover and cytokine synthesis in AGEs exposed fibroblast cells. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0152376. DOI: 10.1371/journal.pone.0152376.
- Гаврилова А.О., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (5): 461–469. DOI: 10.14341/DM12784.
- Hilmenyuk T., Bellinghausen I., Heydenreich B. et al. Effects of glycation of the model food allergen ovalbumin on antigen uptake and presentation by human dendritic cells. *Immunology*. 2010; 129 (3): 437–445. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03199.x.
- Smith P.K., Venter C., O'Mahony L. et al. Do advanced glycation end products contribute to food allergy? *Front. Allergy*. 2023; 4: 1148181. DOI: 10.3389/falgy.2023.1148181.
- Chuah Y.K., Basir R., Talib H. et al. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *Int. J. Inflam.* 2013; 2013: 403460. DOI: 10.1155/2013/403460.
- Bediwy A.S., Hassan S.M., El-Najjar M.R. Receptor of advanced glycation end products in childhood asthma exacerbation. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2016; 65 (1): 15–8. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.10.008.
- Medeiros M.L., Oliveira A.L., Mello G.C., Antunes E. Metformin counteracts the deleterious effects of methylglyoxal on ovalbumin-induced airway eosinophilic inflammation and remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (11): 9549. DOI: 10.3390/ijms24119549.
- Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M. et al. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 2012; 181 (4): 1215–1225. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
- Killian K.N., Kosanovich J.L., Lipp M.A. et al. RAGE contributes to allergen driven severe neutrophilic airway inflammation via NLRP3 inflammasome activation in mice. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1039997. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1039997.
- Yao L., Zhao H., Tang H. et al. The receptor for advanced glycation end products is required for β -catenin stabilization in a chemical-induced asthma model. *Br. J. Pharmacol.* 2016; 173: 2600–2613. DOI: 10.1111/bph.13539.
- Zhang F., Su X., Huang G. et al. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 14268. DOI: 10.1038/s41598-017-14667-4.
- Fan Y., Chen J., Zhu X. Effect of vitamin D on the HMGB1/RAGE pathway and adipokines levels in obese asthmatic mice. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 22 (3): 254–264. DOI: 10.18502/ijaa.v22i3.13053.
- Chen Y., Akirav E.M., Chen W. et al. RAGE ligation affects T cell activation and controls T cell differentiation. *J. Immunol.* 2008; 181 (6): 4272–4278. DOI: 10.4049/jimmunol.181.6.4272.
- Van Crombruggen K., De Ruyck N. et al. RAGE processing in chronic airway conditions: involvement of Staphylococcus aureus and ECP. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (6): 1515–1521.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.021.
- El-Seify M.Y., Fouda E.M., Nabih E.S. Serum level of soluble receptor for advanced glycation end products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. *Clin. Lab.* 2014; 60 (6): 957–962. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.130418.
- Alzayadneh E.M., Al Bdour S.A., Elayeh E.R. et al. Assessment of fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptor for advanced glycation end products biomarkers for Jordanian asthmatic children. *J. Asthma Allergy*. 2023; 16: 793–811. DOI: 10.2147/JAA.S415481.
- Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н. Растворимый рецептор конечных продуктов гликозилирования как новый биомаркер бронхиальной астмы у детей: краткий обзор литературы и собственные данные. *Российский иммунологический журнал*. 2024; 27 (2): 237–242. DOI: 10.46235/1028-7221-16663-SRF.
- Zhou Y., Jiang Y.Q., Wang W.X. et al. HMGB1 and RAGE levels in induced sputum correlate with asthma severity and neutrophil percentage. *Hum. Immunol.* 2012; 73 (11): 1171–1174. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.016.
- Magnier J., Julian V., Sapin V. et al. Soluble receptor of advanced glycation end products (sRAGE) in pediatric asthma: a prospective study in 68 children aged 7 years. *Appl. Sci.* 2022; 12 (12): 5926. DOI: 10.3390/app12125926.
- Watanabe T., Asai K., Fujimoto H. et al. Increased levels of HMGB-1 and endogenous secretory RAGE in induced sputum from asthmatic patients. *Respir. Med.* 2011; 105 (4): 519–525. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.016.
- Li Y., Wu R., Tian Y. 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; 35 (1): 33–37. DOI: 10.12932/AP0746.
- Birben E., Şahiner Ü.M., Kalaycı C.Ö. 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; 53 (1): 160–170. DOI: 10.55730/1300-0144.5569.

40. Zhang H., Lu X., Liu Z., Du K. Rosuvastatin reduces the pro-inflammatory effects of adriamycin on the expression of HMGB1 and RAGE in rats. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 42 (6): 3415–3423. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3928.
41. O'Carroll M.R., Huetsch J.C., Hamilton J. et al. A first-in-human study of ARO-RAGE, a novel inhaled RNA-interference therapy for asthma. Thematic poster session. 2024; 209: A1376. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A1376.

Поступила: 24.05.24
Принята к печати: 23.09.24

References

1. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shaporova N.L. et al. [Searching the truth: what is bronchial asthma?]. *Pulmonologiya*. 2015; 25 (1): 5–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18 (in Russian).
2. Brandt E., Lewkowich I. RAGE-induced asthma: A role for the receptor for advanced glycation end-products in promoting allergic airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (3): 651–653. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.012.
3. Kolychev A.P., Mineev V.N., Bulatova N.Yu., Fedoseev G.B. [Insulin-receptor interactions in bronchial asthma]. *Pul'monologiya*. 1994; (2): 48–51. Available at: https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3585/2953?locale=ru_RU (in Russian).
4. Ivanov V.A., Sorokina L.N., Mineev V.N. et al. [Comorbidity of asthma and diabetes: synergism or antagonism?]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 103–107. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107 (in Russian).
5. Ivanov V.A., Rubeko E., Sorokina L.N. et al. [Asthma in combination with type 2 diabetes mellitus: clinical and pathogenetic features]. *Vrach*. 2016; (7): 36–38. Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-07-11> (in Russian).
6. Mineev V.N., Sorokina L.N. [Protein glycation phenomenon in bronchial asthma]. *Universitskiy terapevticheskiy vestnik*. 2023; 5 (4): 73–81. DOI: 10.56871/UTJ.2023.73.75.006 (in Russian).
7. Ullah M.A., Loh Z., Gan W.J. et al. Receptor for advanced glycation end products and its ligand high-mobility group box-1 mediate allergic airway sensitization and airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (2): 440–450. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1035.
8. Gusev E.Yu., Zotova N.V., Zhuravleva Yu.A., Chereshev V.A. [Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2020; 22 (1): 7–48. DOI: 10.15789/1563-0625-PAP-1893 (in Russian).
9. Smith P.K., Venter C., O'Mahony L. et al. Do advanced glycation end products contribute to food allergy? *Front. Allergy*. 2023; 4: 1148181. DOI: 10.3389/falgy.2023.1148181.
10. Asadipooya K., Uy E. M. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: review of the literature. *J. Endocr. Soc.* 2019; 3 (10): 1799–1818. DOI: 10.1210/js.2019-00160.
11. Oczypok E.A., Perkins T.N., Oury T.D. All the “RAGE” in lung disease: The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a major mediator of pulmonary inflammatory responses. *Paediatr. Respir. Rev.* 2017; 23: 40–49. DOI: 10.1016/j.prrv.2017.03.012.
12. Perkins T.N., Donnell M.L., Oury T.D. The axis of the receptor for advanced glycation endproducts in asthma and allergic airway disease. *Allergy*. 2021; 76 (5): 1350–1366. DOI: 10.1111/all.14600.
13. Sukkar M.B., Ullah M.A., Gan W.J. et al. RAGE: a new frontier in chronic airways disease. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167 (6): 1161–1176. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x.
14. Lyu Y., Zhao H., Ye Y. et al. Decreased soluble RAGE in neutrophilic asthma is correlated with disease severity and RAGE G82S variants. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (3): 4131–4137. DOI: 10.3892/mmr.2017.8302.
15. Sukkar M.B., Wood L.G., Tooze M. et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 721–729. DOI: 10.1183/09031936.00022011.
16. Sparvero L.J., Asafu-Adjei D., Kang R. et al. RAGE (receptor for advanced glycation endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. *J. Transl. Med.* 2009; 7: 17. DOI: 10.1186/1479-5876-7-17.
17. Patregani J.T., Brooks B.A., Chorvinsky E., Pillai D. K. High BAL sRAGE is associated with low serum eosinophils and IgE in children with asthma. *Children (Basel)*. 2020; 7 (9): 110. DOI: 10.3390/children7090110.
18. Serban A.I., Stanca L., Geicu O.I. et al. RAGE and TGF- β 1 cross-talk regulate extracellular matrix turnover and cytokine synthesis in AGEs exposed fibroblast cells. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0152376. DOI: 10.1371/journal.pone.0152376.
19. Gavrilova A.O., Severina A.S., Shamhalova M.Sh., Shestakova M.V. [The role of advanced glycation end products in pathogenesis of diabetic nephropathy]. *Sakharnyy diabet*. 2021; 24 (5): 461–469. DOI: 10.14341/DM12784 (in Russian).
20. Hilmenyuk T., Bellinghausen I., Heydenreich B. et al. Effects of glycation of the model food allergen ovalbumin on antigen uptake and presentation by human dendritic cells. *Immunology*. 2010; 129 (3): 437–445. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03199.x.
21. Smith P.K., Venter C., O'Mahony L. et al. Do advanced glycation end products contribute to food allergy? *Front. Allergy*. 2023; 4: 1148181. DOI: 10.3389/falgy.2023.1148181.
22. Chuah Y.K., Basir R., Talib H. et al. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *Int. J. Inflam.* 2013; 2013: 403460. DOI: 10.1155/2013/403460.
23. Bediwy A.S., Hassan S.M., El-Najjar M.R. Receptor of advanced glycation end products in childhood asthma exacerbation. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2016; 65 (1): 15–8. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.10.008.
24. Medeiros M.L., Oliveira A.L., Mello G.C., Antunes E. Metformin counteracts the deleterious effects of methylglyoxal on ovalbumin-induced airway eosinophilic inflammation and remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (11): 9549. DOI: 10.3390/ijms24119549.
25. Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M. et al. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 2012; 181 (4): 1215–1225. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
26. Killian K.N., Kosanovich J.L., Lipp M.A. et al. RAGE contributes to allergen driven severe neutrophilic airway inflammation via NLRP3 inflammasome activation in mice. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1039997. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1039997.
27. Yao L., Zhao H., Tang H. et al. The receptor for advanced glycation end products is required for β -catenin stabilization in a chemical-induced asthma model. *Br. J. Pharmacol.* 2016; 173: 2600–2613. DOI: 10.1111/bph.13539.
28. Zhang F., Su X., Huang G. et al. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 14268. DOI: 10.1038/s41598-017-14667-4.
29. Fan Y., Chen J., Zhu X. Effect of vitamin D on the HMGB1/RAGE pathway and adipokines levels in obese asthmatic mice. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 22 (3): 254–264. DOI: 10.18502/ijaa.v22i3.13053.
30. Chen Y., Akirav E.M., Chen W. et al. RAGE ligation affects T cell activation and controls T cell differentiation. *J. Immunol.* 2008; 181 (6): 4272–4278. DOI: 10.4049/jimmunol.181.6.4272.
31. Van Crombruggen K., Holtappels G., De Ruyck N. et al. RAGE processing in chronic airway conditions: involvement of Staphylococcus aureus and ECP. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (6): 1515–1521.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.021.
32. El-Seify M.Y., Fouda E.M., Nabih E.S. Serum level of soluble receptor for advanced glycation end products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. *Clin. Lab.* 2014; 60 (6): 957–962. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.130418.
33. Alzayadneh E.M., Al Bdour S.A., Elayah E.R. et al. Assessment of fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptor for advanced glycation end products biomarkers for Jordanian asthmatic children. *J. Asthma Allergy*. 2023; 16: 793–811. DOI: 10.2147/JAA.S415481.
34. Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N. [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]. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2024; 27 (2): 237–242. DOI: 10.46235/1028-7221-16663-SRF (in Russian).
35. Zhou Y., Jiang Y.Q., Wang W.X. et al. HMGB1 and RAGE levels in induced sputum correlate with asthma severity and neutrophil percentage. *Hum. Immunol.* 2012; 73 (11): 1171–1174. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.016.
36. Magnier J., Julian V., Sapin V. et al. Soluble receptor of advanced glycation end products (sRAGE) in pediatric asthma: a prospective

- study in 68 children aged 7 years. *Appl. Sci.* 2022; 12 (12): 5926. DOI: 10.3390/app12125926.
37. Watanabe T., Asai K., Fujimoto H. et al. Increased levels of HMGB-1 and endogenous secretory RAGE in induced sputum from asthmatic patients. *Respir. Med.* 2011; 105 (4): 519–525. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.016.
 38. Li Y., Wu R., Tian Y. 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; 35 (1): 33–37. DOI: 10.12932/AP0746.
 39. Birben E., Şahiner Ü.M., Kalaycı C.Ö. 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; 53 (1): 160–170. DOI: 10.55730/1300-0144.5569.
 40. Zhang H., Lu X., Liu Z., Du K. Rosuvastatin reduces the pro-inflammatory effects of adriamycin on the expression of HMGB1 and RAGE in rats. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 42 (6): 3415–3423. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3928.
 41. O'Carroll M.R., Huetsch J.C., Hamilton J. et al. A first-in-human study of ARO-RAGE, a novel inhaled RNA-interference therapy for asthma. Thematic poster session. 2024; 209: A1376. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A1376.

Received: May 24, 2024

Accepted for publication: September 23, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Сорокина Лада Николаевна — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-98; e-mail: lada_sorokina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6193-2774>)

Lada N. Sorokina, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-68-98; e-mail: lada_sorokina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6193-2774>)

Минеев Валерий Николаевич — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: vnmineev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>)

Valery N. Mineev, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: vnmineev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>)

Павлова Анастасия Сергеевна — ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-98; e-mail: pavast02@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7934-0718>)

Anastasiia S. Pavlova, Assistant, Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-68-98; e-mail: pavast02@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7934-0718>)

Трофимов Василий Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

Участие авторов

Сорокина Л.Н. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме

Минеев В.Н. — обзор публикаций по теме, анализ и интерпретация данных

Павлова А.С. — обзор публикаций по теме, написание текста рукописи

Трофимов В.И. — проверка содержания, утверждение рукописи для публикации

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Sorokina L.N. — development of the research design, review of publications

Mineev V.N. — review of publications, analysis and interpretation of the data

Pavlova A.S. — review of publications, writing the text of the article

Trofimov V.I. — verification of the content, approval of the article for publication

All the authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.