

Растворимый receptor к конечным продуктам гликирования у больных бронхиальной астмой

Л.Н.Сорокина, А.С.Павлова , В.Н.Минеев, 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

Сигнальный путь рецептора к конечным продуктам гликирования (RAGE) участвует в патогенезе широкого круга заболеваний, в т. ч. не связанных с нарушениями углеводного обмена. Известно, что растворимая форма рецептора к конечным продуктам гликирования (sRAGE) часто рассматривается как ловушка для лигандов RAGE, препятствующая передаче сигнала внутрь клетки и реализации биологических эффектов в разных типах клеток. К настоящему времени накоплены данные о возможной роли RAGE в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Целью исследования являлось установление особенностей уровней sRAGE у пациентов с БА по сравнению с группами пациентов с сочетанием БА и сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД2), СД2, а также лицами контрольной группы. **Материалы и методы.** Выделены группы пациентов с БА ($n = 20$), СД2 ($n = 17$), сочетанием БА и СД2 ($n = 14$) и контрольная группа ($n = 21$). Определение уровня гликированного гемоглобина осуществлялось методом иммуноингибиции. Для оценки уровней sRAGE, IL-4 и IFN- γ в сыворотке крови использовался иммуноферментный анализ. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) проводились спирометрия с бронходилатационным тестом, бодилетизометрия, оценка диффузионной способности легких при задержке дыхания, оценка кислотно-основного состояния и газов крови. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения SPSS для Windows (версия 26.0). **Результаты.** У пациентов с аллергической БА отмечались значимо ($p < 0,001$) более низкие уровни sRAGE по сравнению с неаллергической БА и контрольной группой, группой пациентов с сочетанием БА и СД2, а также группой пациентов с СД2. Среди пациентов с БА отмечалась достоверная отрицательная корреляция между уровнями sRAGE и IL-4. Противоположные по знаку статистически значимые корреляционные связи между уровнями sRAGE и IFN- γ выявлялись в группах пациентов с БА и сочетанием БА и СД2. Проведены достоверные корреляционные связи между уровнем sRAGE и показателями бронхолегочной функции. **Заключение.** По результатам исследования показаны более низкие значения sRAGE у пациентов с аллергическим фенотипом БА по сравнению с неаллергическим и практически здоровыми лицами, наличие значимых корреляционных связей между sRAGE и показателями ФВД.

Ключевые слова: бронхиальная астма, растворимый receptor к конечным продуктам гликирования (sRAGE).

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Одним из критерии включения в исследование являлось наличие подписанныго информированного добровольного согласия.

® Сорокина Л.Н. и соавт., 2025

Для цитирования: Сорокина Л.Н., Павлова А.С., Минеев В.Н., Трофимов В.И. Растворимый receptor к конечным продуктам гликирования у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 776–783. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-776-783

Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with asthma

Lada N. Sorokina, Anastasiia S. Pavlova , Valery N. Mineev, Vasiliy 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

The Receptor for Advanced Glycation end Products (RAGE) is involved in the pathogenesis of a wide range of diseases, including those unrelated to disorders of carbohydrate metabolism. The soluble Receptor for Advanced Glycation end Products (sRAGE) is often considered as a decoy for RAGE ligands, thus preventing signal transmission into the cell and the realization of biological effects in different cell types. Research data has been accumulated about the possible role of RAGE in the pathogenesis of asthma. **The aim** was to look into sRAGE levels in patients with asthma compared with groups with a combination of asthma and type 2 diabetes mellitus (DM2), DM2 only, as well as the control group. **Methods.** There were a group of patients with asthma ($n = 20$), a group with DM2 ($n = 17$), a group with a combination of asthma and DM2 ($n = 14$), and a control group ($n = 21$). The level of glycated hemoglobin was determined by the method of immunoinhibition. Enzyme immunoassay was used to assess the levels of sRAGE, IL-4, and IFN- γ in blood serum. Pulmonary function tests included spirometry with a bronchodilation test, body plethysmometry, assessment of the diffusion capacity of the lungs during respiratory retention, assessment of the acid-base state and blood gases. Statistical data processing was performed using SPSS software for Windows (version 26.0). **Results.** Patients with allergic asthma had significantly lower ($p < 0.001$) sRAGE levels compared with non-allergic asthma, the control group, the group with a combination of asthma and DM2, as well as the group of patients with DM2. There was a significant negative correlation between sRAGE and IL-4 levels in patients with asthma. Statistically significant inverse correlations between the levels of sRAGE and IFN- γ were revealed in patients with asthma and patients with a combination of asthma and

DM2. Significant correlations between the level of sRAGE and indicators of bronchopulmonary function have been demonstrated. **Conclusion.** The results of this study showed lower levels of sRAGE in patients with allergic asthma compared with nonallergic asthma and control group, the presence of significant correlations between sRAGE and indicators of pulmonary function tests.

Key words: asthma, soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts (sRAGE).

Conflict of interests. The author did not declare any conflicts of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki World Medical Association's Declaration. One of the inclusion criteria was a signed informed consent.

© Sorokina L.N. et al., 2025

For citation: Sorokina L.N., Pavlova A.S., Mineev V.N., Trofimov V.I. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 776–783 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-776-783

Сигнальный путь рецептора к конечным продуктам гликирования (*the Receptor for Advanced Glycation end Products – RAGE*) участвует в патогенезе воспалительных, инфекционных, сердечно-сосудистых, неврологических и аутоиммунных заболеваний, метаболических расстройств, заболеваний легких [1], что обуславливает актуальность изучения RAGE в разных областях медицины в качестве возможной терапевтической мишени.

Сигнализации RAGE при бронхиальной астме (БА) посвящен ряд работ [2, 3]. Известно, что растворимая форма рецептора к конечным продуктам гликирования (*soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts – sRAGE*) может играть роль ловушки для лигандов RAGE, которая блокирует связывание с мембранный формой рецептора и таким образом препятствует развитию его эффектов в разных типах клеток [4].

Целью исследования являлось установление особенностей уровней sRAGE у пациентов с БА по сравнению с группами с сочетанием БА и сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД2), пациентов с СД2, а также контрольной группой.

Материалы и методы

Пациенты ($n = 73$), включенные в исследование, были распределены на 4 группы:

- БА ($n = 20$);
- СД2 ($n = 17$);
- сочетание БА и СД2 ($n = 14$);
- контрольная группа ($n = 21$).

Все участники обследованы специалистами Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России).

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–75 лет;
- диагнозы БА, СД2, установленные в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [5, 6];
- наличие подписанного информированного добровольного согласия.

Критерии исключения:

- сопутствующее заболевание респираторной системы (хроническая обструктивная болезнь легких,

пневмония, спонтанный пневмоторакс, идиопатический легочный фиброз и т. п.);

- острая респираторная инфекция;
- беременность, лактация;
- декомпенсированная сопутствующая соматическая патология;
- онкологические и аутоиммунные заболевания.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Распределение пациентов с БА на подгруппы аллергического и неаллергического вариантов заболевания осуществлялось на основании учета клинических данных (аллергологический анамнез, наследственность), результатов лабораторных исследований (клинический анализ крови, общий анализ мокроты, уровень общего иммуноглобулина (Ig) E, а также аллергологического обследования).

Для пациентов с аллергическим вариантом БА были характерны следующие особенности заболевания:

- дебют в детском или молодом возрасте;
- наличие отягощенного аллергологического анамнеза или наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям;
- превалирующий эозинофильный тип воспаления.

Неаллергический вариант у пациентов с БА не был ассоциирован с аллергией и был представлен инфекционно-зависимым, нервно-психическим и аспириновым клинико-патогенетическим вариантами, а также их сочетанием.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Аллергический вариант в группе БА отмечен у 12 (60,0 %), неаллергический – 8 (40,0 %) пациентов, в группе лиц с сочетанием БА и СД2 пациенты с аллергическим вариантом БА не выявлены.

Распределение по видам сенсибилизации у пациентов с аллергическим вариантом БА было следующим:

- бытовая сенсибилизация – 9 (75,0 %);
- эпидермальная – 4 (33,3 %);
- пыльцевая – 6 (50,0 %);
- лекарственная непереносимость – 2 (16,7 %) пациента.

Пищевая сенсибилизация в группе пациентов с БА не встречалась. Моновалентная сенсибилизация отмечена у 5 (41,7 %) пациентов, поливалентная – у 7 (58,3 %).

Таблица 1
Общая характеристика пациентов
Table 1
General characteristics of patients

Признак	Контрольная группа	БА	СД2	БА + СД2
Возраст, годы	27,9 ± 1,3	45 ± 4,6	66,2 ± 1,8	65,9 ± 2,0
Длительность СД2, годы	-	-	5,5 ± 1,4	5,7 ± 1,1
Длительность БА, годы	-	3,0 (0,5–17,0)	-	3,0 (1,0–12,0)
Индекс массы тела, кг / м ²	25,4 ± 1,3	25,6 ± 0,9	33,8 ± 1,6	32,1 ± 1,6

Примечание: БА – бронхиальная астма; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

В группе неаллергической БА распределение по клинико-патогенетическим вариантам было следующим:

- инфекционно-зависимый – 7 (87,5 %);
- нервно-психический – 3 (37,5 %) пациента.

Больные с сочетанием БА и СД2 были распределены по клинико-патогенетическим вариантам следующим образом:

- инфекционно-зависимый вариант – 12 (85,7 %);
- нервно-психический – 5 (35,7 %);
- аспириновый – 1 (7,1 %) пациент.

Контрольную группу составили практически здоровые лица без хронических и острых заболеваний, перенесенных за 1 мес. до исследования.

Оценка гликовированного гемоглобина осуществлялась методом иммуноингибиции. Иммуноферментный анализ использовался для определения уровней sRAGE (набор *FineTest*, Китай), интерлейкина (IL)-4 и интерферона (IFN)-γ (тест-системы ООО «Цитокин», Россия).

При комплексном исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) проводились спирометрия с бронходилатационным тестом (*MasterScreen SN5112116*, *CareFusion 234 GmbH*, Германия), бодиплетизмометрия с оценкой диффузионной способности легких легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) при задержке дыхания (*MasterScreen Body/Diff*, *CareFusion 234 GmbH*, Германия).

Показатели кислотно-основного состояния и газов крови определялись с использованием радиометра *BMS-Mk2 Blood Micro*.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS для Windows (версия 26.0). Проверка наличия нормального распределения осуществлялась при помощи теста Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения применялась параметрическая статистика: M (среднее) ± σ ; при распределении, отличающемся

от нормального, применялась непараметрическая статистика: медиана ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Для корреляционного анализа использовался коэффициент Спирмена. Непараметрическое сравнение 2 независимых выборок проводилось посредством U-критерия Уилкоксона – Манна–Уитни, ≥ 3 – критерия Краскела–Уоллиса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Уровни sRAGE в исследуемых группах приведены в табл. 2. Наиболее низкие уровни sRAGE отмечались среди пациентов с БА, наиболее высокие – в группе с сочетанием БА и СД2. При проведении анализа между группами статистическая значимость выявлялась между группами БА и СД2 ($p = 0,45$) и была близка к статистически значимой между группами БА и сочетанием БА и СД2 ($p = 0,05$).

При анализе в подгруппах пациентов с БА с учетом фенотипа были выявлены следующие закономерности: у пациентов с аллергической БА отмечались значимо ($p < 0,001$) более низкие уровни sRAGE (88,0 ± 17,6 пг / мл; $n = 12$) по сравнению с неаллергической БА (401 ± 80,1 мг / мл; $n = 8$). При дальнейшем анализе были выявлены статистически значимо более низкие значения sRAGE у пациентов с аллергической БА по сравнению с контрольной группой ($p = 0,043$) и пациентами с сочетанием БА и СД2 ($p = 0,003$), а также СД2 ($p = 0,001$).

В то же время уровень sRAGE у пациентов с неаллергической БА статистически значимо не различался по сравнению с другими группами ($p = 0,389$ – при сравнении с контрольной группой; $p = 0,636$ – при сравнении с группой СД2).

Следует отметить, что в группе с сочетанием БА и СД2 практически не встречался аллергический вариант БА. Среди пациентов с неаллергическим вари-

Таблица 2
Уровень sRAGE в группах; пг / мл
Table 2
sRAGE levels in different groups; pg/ml

Контрольная группа	БА	СД2	БА + СД2	<i>p</i>
217,9 ± 28,7	213,0 ± 47,9	384,9 ± 54,8	406,9 ± 68,6	0,008

Примечание: sRAGE (*soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts*) – растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования; БА – бронхиальная астма; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

антом БА без СД2 статистически значимых различий уровней sRAGE по сравнению с группой пациентов с сочетанием БА и СД2 ($p = 0,897$) не выявлено. Кроме того, по уровню sRAGE показатели у пациентов с сочетанием БА и СД2 значимо не отличалась от таковых в группе пациентов с СД2 ($p = 0,829$).

В целом при анализе данных пациентов всех групп показано, что у лиц с СД2 отмечались ($p = 0,001$) более высокие уровни sRAGE ($383,5 \pm 42$ пг / мл) по сравнению с больными без СД2 ($219 \pm 28,4$ пг / мл). В выборке пациентов с СД2 преобладали больные с достигнутыми целевыми значениями гликированного гемоглобина. Значимых различий уровня sRAGE между пациентами с нормальным и повышенным значением гликированного гемоглобина в группах пациентов с СД2 ($p = 0,648$) и сочетанием БА и СД2 ($p = 0,383$) также не выявлено.

Различий по уровню sRAGE между мужчинами и женщинами ($p = 0,247$), в т. ч. при анализе показателей в обследованных в группах, среди всех пациентов не выявлено. При анализе данных всех пациентов определялась значимая корреляция между уровнем sRAGE и индексом массы тела (ИМТ) ($r = 0,289$; $p = 0,020$) и возрастом ($r = 0,316$; $p = 0,010$).

При более детальном анализе значимая корреляция уровня sRAGE с ИМТ не подтверждалась ни в од-

ной из групп. Однако при анализе по группам значимая корреляционная связь между уровнями sRAGE и возрастом подтверждалась только в группе пациентов с БА без СД2 ($r = 0,446$; $p = 0,049$).

Результаты определения уровня sRAGE среди пациентов с БА отображены в табл. 3.

В обеих группах пациентов с БА отмечалась тенденция к снижению уровня sRAGE с утяжелением течения БА (см. табл. 3), однако эта зависимость не достигала статистической значимости. В группах пациентов с БА и сочетанием БА и СД2 уровни sRAGE не различались в зависимости фазы течения БА ($p = 0,165$ и $p = 0,648$ соответственно).

При сравнении всех пациентов с БА в подгруппах с разной степенью тяжести отмечалась тенденция к более высоким значениям sRAGE среди больных с сочетанием БА и СД2 по сравнению с пациентами без СД2, однако статистически значимые различия выявлены только среди пациентов с БА средней степени тяжести.

Также проводился корреляционный анализ между уровнями sRAGE и уровнями цитокинов в сыворотке крови (IL-4 и IFN- γ), результаты которого отображены в табл. 4.

Как следует из табл. 4, среди пациентов с БА отмечалась достоверная отрицательная корреляция

Таблица 3

Уровень sRAGE в зависимости от течения бронхиальной астмы

Table 3

sRAGE levels depending on the course of asthma

Параметр	БА	БА + СД2	p
Степень тяжести:			
• легкая	176,3 (88,2–412,1)	478,4 (188,1–681,9)	0,106
• средняя	137,9 (49,2–220,1)	547,8 (421,9–745,0)	0,010
• тяжелая	109,5 (67,2–712,7)	226,8 (103,6–268,3)	0,686
p	0,712	0,059	
Фаза:			
• вне обострения	81,3 (8,4–120,9)	478,4 (322,3–681,9)	0,016
• обострение	132,8 (62,2–220,1)	384,9 (199,4–562,8)	0,070
p	0,165	0,648	

Примечание: sRAGE (soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts) – растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования; БА – бронхиальная астма; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

Таблица 4

Корреляционный анализ уровня sRAGE с уровнями IL-4 и IFN- γ

Table 4

Correlation analysis of sRAGE levels with IL-4 and IFN- γ levels

Показатель	БА	БА + СД2	СД2
IL-4, пг / мл	$r = -0,975$	$r = 0,012$	$r = -0,523$
	$p = 0,005$	$p = 0,978$	$p = 0,079$
	$n = 5$	$n = 8$	$n = 12$
IFN- γ , пг / мл	$r = -0,894$	$r = 0,764$	$r = 0,191$
	$p = 0,041$	$p = 0,027$	$p = 0,513$
	$n = 5$	$n = 8$	$n = 14$

Примечание: IL (interleukin) – интерлейкин; IFN (interferon) – интерферон; sRAGE (soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts) – растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования; БА – бронхиальная астма; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

между уровнями sRAGE и IL-4 ($p = 0,005$), которая не выявлялась в других группах. Противоположные по знаку статистически значимые корреляционные связи между уровнями sRAGE и IFN- γ выявлялись в группах пациентов с БА ($p = 0,041$) и сочетанием БА и СД2 ($p = 0,027$).

Результаты корреляционного анализа между уровнями sRAGE и показателями бронхолегочной функции приведены в табл. 5, где отмечены корреляционные связи, имеющие статистическую значимость.

Как следует из табл. 5, среди пациентов разных групп были выявлены достоверные корреляционные связи. Так, в контрольной группе отмечались значимые положительные корреляционные связи между уровнями sRAGE и показателями удельной проводимости (SG_{aw}) и отрицательные – с показателями сопротивления дыхательных путей (R_{aw}).

Однако у пациентов с СД2 отмечалась противоположная тенденция: значимые отрицательные корреляционные связи между уровнями sRAGE и SG_{aw} и положительные – с R_{aw} . Кроме того, у пациентов с СД2 выявлялись достоверные отрицательные корреляционные связи между уровнями sRAGE и такими объемными показателями, как функциональная остаточная емкость ($p = 0,043$) и резервный объем выдоха ($p = 0,026$).

Показатели прироста общей емкости легких (ОЕЛ) в группах пациентов без СД2 имели положительную направленность корреляционной связи с уровнем sRAGE, а в группах пациентов с СД2 – отрицатель-

ную, причем достоверную – в группе лиц с сочетанием БА и СД2, в то время как прирост максимальной объемной скорости на уровне 75 % от форсированной жизненной емкости легких (MOC_{75}), напротив, имел положительную направленность корреляционной связи с уровнем sRAGE у пациентов с СД2 по сравнению с больными без СД2.

Показана достоверная отрицательная корреляционная связь ($p = 0,005$) pH с уровнем sRAGE среди пациентов с сочетанием БА и СД2. В целом отмечалась отрицательная направленность данной связи во всех группах, кроме контрольной. Выявлена отрицательная корреляционная связь ($p = 0,049$) между уровнем sRAGE и парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) в группе пациентов с БА.

При дальнейшем анализе в группах пациентов с БА и СД определялись достоверные отрицательные корреляционные связи между уровнем sRAGE и DL_{CO} , а также объемом альвеолярной вентиляции (VA).

Обсуждение

В мировых литературных источниках исследований уровней sRAGE у пациентов с БА мало, а среди пациентов с сочетанием БА и СД2 они и вовсе отсутствуют.

Механизмы, посредством которых RAGE может участвовать в патогенезе БА, достаточно многогранны. В качестве лигандов могут выступать различные вещества (HMGB1, S100A, белки теплового шока и другие) [7], а в качестве эффекторных клеток –

Таблица 5
Корреляционный анализ уровня sRAGE с показателями функции внешнего дыхания
Table 5
Correlation analysis of sRAGE levels with respiratory function parameters

Показатель	<i>r</i>			
	контрольная группа	БА	БА + СД2	СД2
ПОС _{выд.} после пробы с бронхолитическим препаратом, л / с	0,532*	0,153	0,343	-0,189
ФОЕ после пробы с бронхолитическим препаратом, л	-0,210	0,258	0,168	-0,618*
РО _{выд.} , после пробы с бронхолитическим препаратом, л	-0,322	-0,051	0,175	-0,613*
R_{aw} до пробы с бронхолитическим препаратом, см вод. ст. / л / с	-0,785*	-0,070	-0,378	0,273
R_{aw} после пробы с бронхолитическим препаратом, см вод. ст. / л / с	-0,396	-0,249	-0,280	0,864*
R_{aw} выд. до пробы с бронхолитическим препаратом, см вод. ст. / л / с	-0,580*	0,016	-0,441	0,709*
S_{gaw} до пробы с бронхолитическим препаратом, 1 / см вод. ст. / л / с 1 / с	0,734*	-0,032	0,119	-0,155
S_{gaw} после пробы с бронхолитическим препаратом, 1 / см вод. ст. / л / с 1 / с	0,322	0,186	0,049	-0,636*
Прирост MOC_{75} выд., %	-0,561*	-0,319	0,105	0,086
Прирост ОЕЛ, %	0,231	0,051	-0,636*	-0,573
pH до пробы с бронхолитическим препаратом	0,231	-0,075	-0,750*	-0,590
DL_{CO} , мл / мин / мм рт. ст.	0,049	0,032	-0,050	-0,738*
DL_{hb} , мл / мин / мм рт. ст.	0,606	-0,900*	0,321	-0,354
VA, % _{допж.}	-0,385	-0,600*	-0,083	0,071
VA, л	-0,084	-0,296	0,067	-0,857*

Примечание: sRAGE (soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts) – растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования; БА – бронхиальная астма; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ПОС – пиковая объемная скорость; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; РО – резервный объем; R_{aw} – сопротивление дыхательных путей; S_{gaw} – проводимость дыхательных путей; MOC_{75} – максимальная объемная скорость на уровне 75 % форсированной жизненной емкости легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} – диффузорная способность легких по моноксиду углерода; DL_{hb} – диффузорная способность легких, корректированная по гемоглобину; pH – водородный показатель; VA – объем альвеолярной вентиляции; * – $p < 0,05$.

Note: *, $p < 0,05$.

эозинофилы, гладкомышечные клетки, эпителиальные клетки, лимфоциты, макрофаги [2, 8]. В целом активация RAGE может приводить к гиперреактивности дыхательных путей, гиперсекреции слизи, ремоделированию дыхательных путей, эозинофильному воспалению [9], согласно некоторым данным – также к нейтрофильному воспалению [8, 10]. Представляются значимыми и процессы гликирования в отношении как структурных, так и функциональных изменений бронхологической системы [11].

Известно, что растворимая форма sRAGE может блокировать сигнализацию RAGE путем связывания лиганда и блокирования передачи сигнала внутрь клетки [2].

Полученные результаты согласуются с публикациями, свидетельствующими о снижении уровней sRAGE у пациентов с БА [7, 12]. Однако следует отметить, что в разных исследованиях показано, что sRAGE может включать разные изоформы рецептора – образовавшиеся в результате альтернативного сплайсинга или протеолитического расщепления мембранный формы рецептора [13].

Ранее по результатам исследований, проведенных сотрудниками кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «ПСП-бГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, рассматривалась концепция БА как мембронорецепторной патологии [14]. Зарубежные данные также свидетельствуют о более низкой встречаемости БА у пациентов с СД 1-го типа, что связывается с разными типами иммунологического ответа (Th1 и Th2) [15]. В то же время взаимовлияние БА и СД2 продолжает изучаться в разных аспектах.

По результатам ряда работ продемонстрирована связь уровней sRAGE с уровнем контроля над БА, а также фазой течения [16]. Согласно полученным данным, среди пациентов с БА уровни sRAGE не различались в зависимости от степени тяжести и фазы течения БА.

В исследовании *M. Y. El-Seify et al.* более низкие уровни sRAGE отмечались у пациентов с преобладанием нейтрофильного воспаления (по данным анализа мокроты), а также определялась отрицательная корреляция между уровнями sRAGE и количеством эозинофилов и общим IgE [17]. По данным других работ в бронхиальном дереве у детей с БА в группе с высоким уровнем sRAGE в бронхоальвеолярной жидкости определялись более низкие уровни эозинофилов и IgE в сыворотке крови [18]. Это может согласовываться с полученными данными о более низких уровнях sRAGE у пациентов с аллергической БА по сравнению с неаллергической.

В данном контексте интерес представляет выявленная отрицательная корреляционная связь между уровнем IL-4 и уровнем sRAGE, поскольку, как известно, IL-4 является одним из ключевых медиаторов Т2-типа БА, в то время как у пациентов с сочетанием БА и СД2 такой связи не отмечалось, что может быть объяснено особенностями выборки и редкой встречаемостью аллергической БА в сочетании с СД2.

Интерес представляют также выявленные значимые и разные по знаку корреляционные связи между уровнем sRAGE и IFN- γ у пациентов с БА и сочетанием БА и СД2. Клинических данных о такой связи у больных БА ранее не описано. Однако согласно результатам эксперимента [19], активированные HMGB1, являющиеся одним из лигандов RAGE, дендритные клетки способствуют развитию нейтрофильного воспаления, Th17-примированию и повышению уровня IFN- γ в бронхоальвеолярной жидкости у мышей с БА. Таким образом, вероятно, имеют место разные типы воспаления у пациентов обследованных групп.

По результатам корреляционного анализа между уровнями sRAGE и показателями комплексного исследования ФВД выявлен ряд значимых корреляционных связей в разных группах. По имеющимся литературным сведениям, у пациентов с преобладанием нейтрофильного воспаления по результатам цитологического анализа мокроты выявлялась положительная корреляция между уровнями sRAGE и величиной объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [17]. В исследовании *J. Keefe et al.* рассматривается гипотеза о большей протективной роли высоких уровней sRAGE относительно рестриктивного по сравнению с обструктивным типом нарушений вентиляции, выявлены связи sRAGE с ОФВ₁, а также изменениями ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и ОФВ₁ / ФЖЕЛ при длительном наблюдении [20].

Следует отметить, что в представленном исследовании у лиц контрольной группы отмечались значимые корреляционные связи между sRAGE и показателями ФВД, что в целом не противоречит описанным данным. При этом у пациентов с СД2 аналогичные корреляционные связи имели противоположный характер направленности, отмечались также корреляционные связи с объемными показателями, что может указывать на изменения в функционировании RAGE-сигнализации.

В группе пациентов с сочетанием БА и СД2 были выявлены отрицательные корреляционные связи между приростом ОЕЛ и рН, которые имеют противоположную направленность по сравнению с лицами контрольной группы, что может свидетельствовать в пользу функциональных нарушений RAGE в патологических условиях.

Наличие отрицательных корреляционных связей между уровнем sRAGE и DL_{CO} может быть связано с VA, т. е. объемом, непосредственно участвующим в газообмене. Однако на величину DL_{CO}, измеренную при задержке дыхания, оказывают влияние также площадь и толщина диффузационного барьера, а также объем крови в легочных капиллярах. Процессы гликирования при СД, а также развитие фиброза в тканях и микроангиопатия, вероятно, могут вовлекать не только общеизвестные органы-мишени, такие как почки, сетчатка, нервная система, но и бронхологическую систему, в пользу чего свидетельствует публикации [21, 22]. Описанные данные об участии RAGE в разных звеньях патогенеза БА побуждают к изучению процессов гликирования при БА [11].

В представленной работе впервые проведено исследование sRAGE во взрослой популяции больных БА, проведен корреляционный анализ с данными комплексного исследования ФВД. Лимитирующим фактором может являться относительно небольшой объем выборки.

Заключение

Сигнальный путь RAGE, соотношение растворимой и мембранных форм рецептора и их биологические эффекты при широком круге болезней на данный момент находятся в процессе изучения и представляют интерес для дальнейшего возможного практического применения.

По результатам данного исследования были выявлены существенно более низкие значения sRAGE у пациентов с аллергическим фенотипом БА по сравнению с неаллергическим фенотипом, а также с практически здоровыми лицами, наличие значимых корреляционных связей между sRAGE и показателями ФВД.

Литература

1. Serveaux-Dancer M., Jabaudon M., Creveaux I. et al. Pathological Implications of Receptor for Advanced Glycation End-Product (AGER) gene polymorphism. *Dis. Markers.* 2019; 2019; 2067353. DOI: 10.1155/2019/2067353.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2024. Доступно на: <https://spulmo.ru/upload/KR-bronhialnaya-astma-2024.pdf>
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. М.; 2023. DOI: 10.14341/DM13042 [Дата обращения: 25.06.25].
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Феномен гликирования белков при бронхиальной астме. *Университетский терапевтический вестник.* 2024; 5 (4): 73–81. DOI: 10.56871/UTJ.2023.73.75.006.
12. 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.
13. 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.
14. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембранные-рецепторной патологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2005; (3): 68–85. Доступно на: <https://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=165>
15. Kamei J.M., Maués R.D., de Oliveira Silva G. et al. Prevalence of asthma in people with type 1 diabetes mellitus: a scoping review. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2024; 20 (1): 12. DOI: 10.1186/s13223-024-00869-9.
16. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н. Растворимый рецептор конечных продуктов гликирования 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.
17. 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.
18. 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/chilren7090110.
19. 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.
20. Keefe J., Yao C., Hwang S. et al. An integrative genomic strategy identifies sRAGE as a causal and protective biomarker of lung function. *Chest.* 2022; 161 (1): 76–84. DOI: 10.1016/j.chest.2021.06.053.
21. Pitocco D., Fuso L., Conte E.G. et al. The diabetic lung – a new target organ? *Rev. Diabet. Stud.* 2012; 9 (1): 23–35. DOI: 10.1900/RDS.2012.9.23.
22. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Павлова А.С. Диабетическая болезнь легких как дискуссионная проблема. *Практическая пульмонология.* 2024; (2): 46–50. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/diabeticheskaya-bolezнь-legkih-kak-diskussionnaya-problema/viewer>

Поступила: 04.07.25
Принята к печати: 21.10.25

References

1. Serveaux-Dancer M., Jabaudon M., Creveaux I. et al. Pathological Implications of Receptor for Advanced Glycation End-Product (AGER) gene polymorphism. *Dis. Markers.* 2019; 2019; 2067353. DOI: 10.1155/2019/2067353.
2. 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.
3. 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. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-95-101 (In Russian).
4. 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.
5. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. [Clinical guidelines: Bronchial asthma]. 2024. Available at: <https://spulmo.ru/upload/KR-bronhialnaya-astma-2024.pdf> (in Russian).
6. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. [Standards of specialized diabetes care]. 11th Edn. Moscow; 2023. DOI: 10.14341/DM13042 [Accessed: June 25, 2025] (in Russian).
7. 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.
8. 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.
9. 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.apath.2012.06.031.
- 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.
 - Mineev V.N., Sorokina L.N. [Protein glycation phenomenon in bronchial asthma]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik.* 2024; 5 (4): 73–81. DOI: 10.56871/UTJ.2023.73.75.006 (in Russian).
 - 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.
 - 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.
 - Mineev V.N. [Conception of asthma as membranereceptor pathology]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektiologiya.* 2005; (3): 68–85. Available at: <https://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=165> (in Russian).
 - Kamei J.M., Maués R.D., de Oliveira Silva G. et al. Prevalence of asthma in people with type 1 diabetes mellitus: a scoping review. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2024; 20 (1): 12. DOI: 10.1186/s13223-024-00869-9.
 - Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N. [Soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) as a new bio-

marker of asthma in children: a brief review of the literature and our own findings]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2024; 27 (2): 237–242. DOI: 10.46235/1028-7221-16663-SRF (in Russian).

- 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.
- 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.
- 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.
- Keefe J., Yao C., Hwang S. et al. An integrative genomic strategy identifies sRAGE as a causal and protective biomarker of lung function. *Chest.* 2022; 161 (1): 76–84. DOI: 10.1016/j.chest.2021.06.053.
- Pitocco D., Fuso L., Conte E.G. et al. The diabetic lung – a new target organ? *Rev. Diabet. Stud.* 2012; 9 (1): 23–35. DOI: 10.1900/RDS.2012.9.23.
- Mineev V.N., Sorokina L.N., Pavlova A.S. [Diabetic lung disease as a discussion problem]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2024; (2): 46–50. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diabeticheskaya-bolezнь-legkii-kak-diskussionnaya-problema/viewer> (in Russian).

Received: July 04, 2025

Accepted for publication: October 21, 2025

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>)

Павлова Анастасия Сергеевна – к. м. н., 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) 338-60-87; e-mail: heretofore@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7934-0718>)

Anastasiia S. Pavlova, Candidate of Medicine, 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) 338-60-87; e-mail: heretofore@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7934-0718>)

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) 338-60-87; e-mail: vnmineev@mail.ru (SPIN-код: 2795-3692; 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) 338-60-87; e-mail: vnmineev@mail.ru (SPIN-code: 2795-3692; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>)

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>)

Vasilii 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. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных

Павлова А.С. – сбор, анализ и интерпретация полученных данных

Минеев В.Н. – концепция и дизайн исследования; анализ и интерпретация полученных данных

Трофимов В.И. – утверждение окончательного варианта статьи

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. – research conception and design, analysis and interpretation of data

Pavlova A.S. – selection, analysis, and interpretation of data

Mineev V.N. – research conception and design, analysis and interpretation of data

Trofimov V.I. – approval of the final version of the article

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