DOI: 10.56871/UTJ.2023.73.75.006
УДК 616.379-008.64+616.248-07+573.7+612.349.8

ФЕНОМЕН ГЛИКИРОВАНИЯ БЕЛКОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

© Валерий Николаевич Минеев, Лада Николаевна Сорокина

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация: Валерий Николаевич Минеев — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого. E-mail: vnmineev@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-0352-8137 eLIBRARY ID: 48682770 SPIN: 2795-3692

Для цитирования: Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Феномен гликирования белков при бронхиальной астме // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 73–81. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.73.75.006

Поступила: 30.06.2023 ***Одобрена: 28.08.2023*** ***Принята к печати: 01.09.2023***

РЕЗЮМЕ. Рассматривается феномен гликирования белков при бронхиальной астме на основе молекулярных механизмов передачи сигнала, связанного с образованием так называемых конечных продуктов гликирования (AGE) и их взаимодействием с рецептором (RAGE). Приводятся данные о лигандах рецептора RAGE, об экспрессии этого рецептора на клетках, о различных его формах: как растворимых sRAGE и esRAGE, так и мембраносвязанной форме mRAGE. Рассматривается ось лиганды–RAGE–RAGE-зависимый ответ с точки зрения влияния на патогенез при различных клинико-патогенетических вариантах бронхиальной астмы. Предполагается, что сигнализация, связанная с рецептором mRAGE, является провоспалительной, в то время как растворимые рецепторы проявляют, главным образом, противовоспалительные свойства. Делается вывод о противоречивости данных об особенностях функционирования сигнальной системы, связанной с рецептором RAGE, при некоторых вариантах бронхиальной астмы. Делается ряд предложений по возможным направлениям исследований особенностей гликирования белков при бронхиальной астме и сочетании бронхиальной астмы и сахарного диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма; сахарный диабет; гликирование белков; лиганды; RAGE.

PROTEIN GLYCATION PHENOMENON IN BRONCHIAL ASTHMA

© Valeriy N. Mineev, Lada N. Sorokina

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information: Valeriy N. Mineev — Doctor of Medical Science, Professor, M.V. Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology. E-mail: vnmineev@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-0352-8137 eLIBRARY ID: 48682770 SPIN: 2795-3692

For citation: Mineev VN, Sorokina LN. Protein glycation phenomenon in bronchial asthma. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):73-81. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.73.75.006

Received: 30.06.2023 ***Revised: 20.08.2023*** ***Accepted: 01.09.2023***

SUMMARY. The phenomenon of protein glycation in bronchial asthma is considered on the base of molecular mechanisms of signal transduction associated with the formation of so-called advanced glycation end products (AGEs) and their interaction with the receptor (RAGE). Data are presented on the ligands of the RAGE receptor, the cell expression of this receptor, and on various forms of the RAGE receptor: both soluble sRAGE and esRAGE, and the membrane-bound form mRAGE. The axis is considered ligands–RAGE–RAGE-dependent response in terms of its influence on pathogenesis in different clinical and pathogenetic variants of bronchial asthma. The signaling associated with the mRAGE receptor is hypothesized to be pro-inflammatory, while

soluble receptors exhibit mainly anti-inflammatory properties. The conclusion is made about the inconsistency of data on the functioning of the signaling system associated with the RAGE receptor in some variants of bronchial asthma. A number of proposals are made on possible directions for studying the features of protein glycation in bronchial asthma and the combination of bronchial asthma and diabetes mellitus.

KEY WORDS: bronchial asthma; diabetes mellitus; protein glycation; ligands; RAGE.

Интерес пульмонологов, аллергологов, астмологов к феномену гликирования белков связан со следующими причинами.

Во-первых, феномен гликирования белков чрезвычайно интересен как общебиологическая реакция, в частности с точки зрения возможной роли гликирования белков в устройстве «больших биологических часов» [10], управляющих онтогенезом.

Во-вторых, к настоящему времени появилась и начинает развиваться, пока в основном на фундаментальном уровне, так называемая гликонаука (glycoscience) [24], появилось множество терминов, связанных с исследованиями в области углеводного обмена, анаболизма, структуры и функций в различных областях биологической и медицинской науки (гликобиология, гликомедицина, гликотехнологии, гликолекарства, гликомика, гликопротеомика и т.п.).

По словам члена-корреспондента РАН Н.Э. Нифантьева, гликонауки обещают переворот в медицине, открывают перспективный новый путь к избавлению человечества от множества болезней и «именно в этом секторе фундаментальной науки создаются подходы для последующих прикладных разработок по ликвидации целых классов болезней, таких как бактериальные и вирусные инфекции, астма, воспаления, рак, аутоиммунные и другие опаснейшие заболевания» [8].

В-третьих, появилось большое количество фундаментальных и меньшее — прикладных исследований гликирования белков: его этапов с образованием промежуточных и конечных продуктов гликирования (КПГ, advanced glycation end products, или AGE), а также специфических рецепторов КПГ (receptors for advanced glycated end-products, или RACE).

Отметим при этом, что оригинальных исследований, касающихся патогенетической роли гликирования белков при бронхиальной астме (БА), крайне мало, а исследований при сочетании бронхиальной астмы и сахарного диабета (СД) вообще не проводилось.

Кроме того, роль гликирования белков в патогенезе сахарного диабета находилась в центре внимания эндокринологов, что вполне понятно, исходя из того, что гипергликемия является главной причиной гликирования, прежде всего белков.

И наконец, в проведенных нами исследованиях бронхиальной астмы изучение особенностей механизмов ее патогенеза с точки зрения углеводного обмена и сочетания с сахарным диабетом давно представляло интерес [3, 6, 11, 12].

Прежде чем обсуждать патогенетическую роль гликирования белков при бронхиальной астме, остановимся на некоторых принципиальных результатах наших исследований касательно изучения углеводного обмена при данной патологии.

Выделим два главных вывода, имеющих отношение к проблеме гликирования белков при бронхиальной астме.

Первый вывод касается патогенетических различий двух первичных форм (клинико-патогенетических вариантов) заболевания: атопического (аллергического) и инфекционно-зависимого (неаллергического) по классификации профессора Г.Б. Федосеева [16].

Так, была высказана мысль, что эти два первичных клинико-патогенетических варианта являются разными болезнями по конституциональной природе, патогенным агентам внешней среды, клеточным и субклеточным механизмам, причем неаллергический (инфекционно-зависимый) вариант рассматривается как истинно легочная патология, «болезнь органа» [4]. С позиции причинности [15] эти варианты рассматриваются, по существу, в качестве альтернативных, исходя из различий в связях внутренних механизмов (биологических дефектов) и внешнего воздействия (аллергены, инфекционные агенты). Так, если при аллергическом варианте внешние факторы (аллергены) преимущественно разрешающие, то при неаллергическом варианте заболевания внешние агенты (инфекционные) являются этиологическими факторами, которые определяют формирование заболевания.

Второй вывод — это выдвинутое нами представление об атопическом варианте бронхиальной астмы как «антидиабете», учи-

тывая альтернативность целого ряда патогенетических характеристик БА и СД, которые затрагивают такие важнейшие характеристики, как дифференцировка, размеры клеток, их мембранно-рецепторный аппарат, а также такие особенности течения, как редкая коморбидность атопического варианта БА и СД, сдерживающее/способствующее влияние на развитие атеросклероза, снижение/повышение гипергликемического ответа на адреналин, гипогликемический/гипергликемический тип кривой глюкозотолерантного теста, повышение/снижение сродства инсулиновых рецепторов, снижение/повышение гликирования гемоглобина [4].

В последние годы на кафедре госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проведен цикл исследований сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета с точки зрения общих клинико-патогенетических механизмов [1, 2, 9]. В указанных работах было отмечено, что показатели функции внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой на фоне нарушения углеводного обмена имеют тенденцию к снижению за счет различных факторов, в частности гликирования белков. При этом подчеркнем, эти данные были получены при обследовании пациентов с неаллергическим вариантом бронхиальной астмы, поскольку пациентов с сочетанием атопического варианта БА и СД в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого не встречалось.

Полученные в последние годы данные о патогенетическом значении конечных продуктов гликирования (AGE), а также их специфических рецепторов (RACE) позволяют взглянуть на роль сахарного диабета и гипергликемии в формировании особенностей бронхиальной астмы с нового ракурса.

Подробная информация о биохимических процессах, лежащих в основе образования конечных продуктов гликирования, а также данные об их рецепторах, содержится в целом ряде обзоров [10, 13, 14].

Гликирование (неферментативное гликозилирование, гликация) — процесс неферментативного взаимодействия восстанавливающих сахаров со свободными аминогруппами белков (реакция Майяра), приводящий к образованию так называемых конечных продуктов гликирования (AGE). По сути, гликирование представляет собой посттрансляционную модификацию белков, протекающую без участия ферментов.

Образование AGE в белках происходит в течение нескольких месяцев.

AGE трудно растворимы, устойчивы к протеолитическому расщеплению, активны химически и способны менять функции и свойства клеток и тканей. Происходит патологическая сшивка белков внутриклеточного и межклеточного матрикса. Накопление внутри и вне клеток AGE, предположительно, является одним из важных факторов патогенеза многих патологических процессов (воспаление, нейродегенерация, атеросклероз и др.).

При этом важным механизмом, через который реализуются эффекты AGE, является их связывание со специфическими рецепторами (RACE).

RAGE — это мультилиганд трансмембранного гликопротеина I типа, структура которого схожа с иммуноглобулином. Он состоит из внеклеточного, внутриклеточного и трансмембранного домена. Лигандами RAGE, помимо самих AGE, являются белки семейства S-100, белок HMGB1, гепарин, β-амилоид [29].

Рецептор AGE (RAGE) экспрессируется на клетках эндотелия, гладкомышечных клетках, на мембранах моноцитов, Т- и В-лимфоцитов, фибробластов, остеобластов, нейронов, а также в легких на альвеолярных эпителиальных клетках I типа, что предполагает важную роль этих рецепторов в легочной патологии [29].

RAGE существует как в форме растворимого (результат протеолитического расщепления внеклеточного домена рецептора (sRAGE)) или альтернативного сплайсинга гена *RAGE* (эндогенный, секреторный, esRAGE), так и мембраносвязанного рецептора (mRAGE) [33], причем растворимые рецепторы функционируют как естественные *антагонисты* RAGE-сигнализации, так как связывают RAGE-лиганды и, таким образом, ингибируют RAGE-зависимые клеточные ответы [33].

Полагают также [29], что сигнализация, связанная с рецептором mRAGE, является *провоспалительной*, в то время как растворимые рецепторы sRAGE и esRAGE проявляют, главным образом, *противовоспалительные* свойства.

RAGE-рецепторы опосредуют многие физиологические функции, такие как рост клеток, апоптоз, выживание и регенерация; участвуют в воспалительных реакциях, индуцируя секрецию цитокинов и хемокинов; способствуют элиминации апоптотических клеток, являются участниками врожденного иммунного ответа [14]. Отметим, что сигналь-

ная система, связанная с RAGE-рецепторами, сопрягается в легких с провоспалительными сигнальными путями, в частности, с такими транскрипционными факторами, как ядерный фактор каппа-В (NFκB) и JAK/STAT-система (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) [30].

Как было упомянуто выше, оригинальных исследований, касающихся патогенетической роли гликирования белков при бронхиальной астме, совсем немного, преимущественно внимание было сосредоточено на роли RAGE, как растворимых, так и мембраносвязанных.

В то же время в литературе, посвященной исследованиям патогенеза сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии, внимание, по понятным причинам, обращается на такие лиганды рецепторов RAGE, как AGE.

Что касается других лигандов рецепторов RAGE (S100A8/A9-кальпротектин, S100A12-кальгранулин C, HMGB1-амфотерин), играющих важную роль в патогенезе БА, то достаточно подробные сведения о них содержатся в одном из недавних обзоров [17].

Как известно, бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, нами это рассмотрено в свете концепции медицины высокой точности [5], при этом изучение БА с точки зрения патогенетической роли гликирования может добавить еще один эндотип заболевания — так называемую RAGE-индуцированную астму (RAGE-induced asthma) [21].

Действительно, получен целый ряд экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о «жизненно важной» [29] роли рецептора RAGE в формировании гиперреактивности, эозинофильной инфильтрации бронхов, гиперсекреции слизи и ремоделировании бронхов при БА, а также в цитокиновой регуляции [30].

Среди клинических исследований роли рецептора RAGE при БА представляют большой интерес исследования «нейтрофильной» БА [27]. Так, плазменные уровни sRAGE были снижены у «нейтрофильных» астматиков (≥65% нейтрофилов в индуцированной мокроте) и повышены у «ненейтрофильных» астматиков по сравнению со здоровыми людьми, причем уровни sRAGE позитивно коррелировали с прогнозируемым $ОФВ_1$ у «нейтрофильных» астматиков.

Аналогичные результаты получены в работе [33], в которой выявлено снижение плазменных уровней sRAGE у больных с «нейтрофильной» астмой, а также у больных с хронической болезнью легких (ХОБЛ), связанной, как известно, с «нейтрофильным» воспалением бронхов.

Однако в литературе имеются данные, свидетельствующие о повышении уровня эндогенного секреторного рецептора RAGE (esRAGE) в индуцированной мокроте больных БА [35]. Обсуждается роль лиганда HMGB-1 (нейтрофильный хемоаттрактант), уровень которого также повышен при БА и коррелирует с тяжестью течения заболевания и содержанием нейтрофилов в индуцированной мокроте, в то время, когда уровень лиганда HMGB-1 не коррелирует с тяжестью течения [35]. Подобное несоответствие авторы объясняют дефектностью негативного контроля при БА, который в физиологических условиях позволяет растворимому рецептору esRAGE предотвращать активацию RAGE-сигнализации [35].

Необходимо отметить, что различия в результатах при исследовании различных компонентов системы гликирования при БА связаны с неоднородностью изучаемых групп больных (различные эндотипы, влияние лекарств, фаза заболевания, возраст больных и т.п.). По-видимому, различия в результатах могут быть также связаны и с особенностями тех лигандов, которые активируют рецепторы RAGE.

Представляют интерес исследования БА, проведенные в группе детей, у которых можно ожидать некоторую однородность к принадлежности к эндотипам. Как известно, наиболее распространенным эндотипом является аллергический.

Так, в исследовании 7-летних детей [28] не выявлено никаких различий в уровне sRAGE в целом у больных, страдающих БА, по сравнению со здоровыми. Авторы [28] связывают отсутствие различий с тем, что почти все обследованные дети с БА получали ингаляционные глюкокортикоиды, и заболевание было хорошо контролируемым.

Более того, авторы рассматривают нормальные уровни sRAGE в плазме в качестве биомаркера контролируемой БА, и этот биомаркер может быть полезен для мониторирования течения заболевания [28].

В работе [28] авторы обращают внимание на то, что у детей необходимо учитывать возраст, так как процесс созревания легких у младенцев сопровождается высокими уровнями sRAGE, затем наблюдается постепенное снижение.

Весьма важными представляются данные [28], полученные в упомянутой группе боль-

ных, о том, что при исследовании уровней sRAGE у детей необходимо учитывать влияние факторов окружающей среды. Так, было показано, что плазменные уровни sRAGE были существенно снижены у детей, матери которых курили в период беременности. Напротив, пассивное курение не оказывало влияние на уровни sRAGE.

Имеется ряд исследований у детей с БА, в частности, исследование [19], в котором выявлено повышение уровней sRAGE по сравнению со здоровыми детьми, причем авторы связывают это повышение с обострением заболевания и частотой обострений за последние 6 месяцев до госпитализации. При этом высокие значения уровней sRAGE были отмечены у детей, у которых был плохой начальный ответ на лечение в отделении неотложной помощи [19].

Противоположные результаты получены в другой работе, в которой авторы выявили снижение уровней sRAGE у детей с неконтролируемой БА, причем вне зависимости от причины обострения (вирус, аллерген) [34].

Аналогичные данные получены в исследовании [23], где показано, что в группах детей с неконтролируемой и тяжелой по течению БА уровни sRAGE были существенно снижены. При этом у детей с БА с содержанием $\geq 40\%$ нейтрофилов в мокроте уровни sRAGE были существенно ниже, чем у детей с БА с содержанием $< 40\%$ нейтрофилов в мокроте.

Представляет интерес недавнее исследование 141 ребенка с БА и 118 здоровых детей в возрасте от 4 до 18 лет [18]. Особенностью исследования является определение общего плазменного уровня sRAGE, а также отдельно эндогенного секретируемого уровня esRAGE, на основе которых авторы высчитывали значение индекса esRAGE/sRAGE. Уровень sRAGE у детей с БА был снижен почти в два раза, а индекс esRAGE/sRAGE был в два раза выше по сравнению со здоровыми детьми,

Интересно, что индекс esRAGE/sRAGE был существенно снижен у детей с БА и аллергическим ринитом по сравнению с детьми, которые его не имели [18].

Ингаляционные и системные (пероральные) глюкокортикоиды существенно не влияли на уровни sRAGE и esRAGE [18].

Важно, что дети с БА и пищевой аллергией имели более высокие уровни sRAGE, чем дети без нее [18]. К настоящему времени пищевая аллергия рассматривается, в частности, с точки зрения влияния так называемых экзогенных или диетических AGE на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета [22].

Дополнения к результатам исследования сигнальной системы, связанной с рецептором RAGE, при БА вносят генетические варианты рецептора.

Так, в недавней работе [20] было показано, что полиморфизмы Gly82Ser и –374 T/A в гене *RAGE* были связаны с более низкими уровнями sRAGE в плазме.

Еще один пример исследований полиморфизма Gly82Ser в гене *RAGE* представлен работой [27], в ходе которой было выявлено, что сниженный уровень *sRAGE* у больных с «нейтрофильной» БА коррелирует с указанным полиморфизмом.

При анализе литературы, касающейся молекулярных механизмов включения гликирования в патогенезе БА, не нашлось ни единой работы, где бы освещалась роль оси лиганд — рецепторы — RAGE-клеточный ответ при сочетании БА и СД.

Анализируя диссертационные работы, посвященные сочетанию БА и СД, приходится сталкиваться с тем, что в сравнительной группе больных с сахарным диабетом встречаются лица с разнообразными нарушениями функции внешнего дыхания, прежде всего, обструктивными нарушениями.

Обычно объяснения этому факту в литературе сводятся к проявлениям диабетической микроангиопатии. Однако если смотреть на развитие при сахарном диабете различных функциональных нарушений внешнего дыхания с точки зрения влияния гликирования белков (гликирования липидов и ДНК), то это становится понятным (посттрансляционная модификация белков, патологическая сшивка белков внутриклеточного и межклеточного матрикса, воспаление и т.п.).

Проблема поражения легких при сахарном диабете в целом и при бронхиальной астме в частности с позиций гликирования тканевых белков рассматривается в обзоре «Диабетическая болезнь легких: факт или вымысел?» [7].

Понятно, что необходимы дальнейшие клинические и экспериментальные исследования для лучшего понимания течения БА при сочетании с СД с целью разработки новых подходов на основе оси лиганды — рецептор RAGE.

В настоящее время делаются попытки разработки так называемой RAGE-таргетной терапии [25, 26, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из анализа доступной литературы и собственного опыта, предлагаются возможные направления исследований особенностей гликирования белков при БА, которые могут включать:

1) исследование при различных клинико-патогенетических вариантах БА, прежде всего, при атопическом и дисгормональном вариантах;
2) несомненно важные исследования сочетания БА и СД;
3) исследования влияния лечения, прежде всего, лекарственного (глюкокортикоидами и др.);
4) исследование индексов (AGE/sRAGE или AGE/esRAGE), характеризующих интегрально ось лиганды — RAGE (растворимые и мембранный) — ответ клетки [31];
5) исследования полиморфизмов гена рецептора RAGE;
6) разработку новых лечебных подходов к лечению БА, БА в сочетании с СД на основе фармакологического влияния на ось лиганды — RAGE (растворимые и мембранный) — ответ клетки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В.А., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н. и др. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? Пульмонология. 2014; (6): 103–7. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107.
2. 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): 36–8.
3. Колычев А.П., Минеев В.Н., Булатова Н.Ю., Федосеев Г.Б. Особенности инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме. Пульмонология. 1994; (2): 48–51.
4. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005; (3): 68–85.
5. Минеев В.Н. Медицина высокой точности и бронхиальная астма. University therapeutic journal (Университетский терапевтический вестник). 2021; 3(1): 5–12.
6. Минеев В.Н., Булатова Н.Ю. Особенности влияния ингаляций глюкозы на реактивность бронхов при бронхиальной астме. Клиническая медицина. 2001; 79(8): 37–9.
7. Моргунов Л.Ю. Диабетическая болезнь легких: факт или вымысел? Лечение и профилактика. 2021; 11(4): 66–73.
8. Нифантьев Н. Гликонауки обещают переворот в медицине. Доступен по: www.ras.ru/news/shownews.aspx?id = f44c4766-26a1-4689-a649-0f00fb4d8c84&print=1&ysclid=lke8p5c1ku405745372.
9. Павлова А.С., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н. и др. Функция внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в условиях нарушенного углеводного обмена. Тихоокеанский медицинский журнал. 2022; 2: 38–43. DOI: 10.34215/1609-1175-2022-2-38-43.
10. Северин Ф.Ф., Фенюк Б.А., Скулачев В.П. Возможная роль гликирования белков в устройстве «больших биологических часов». Биохимия. 2013; 78(9): 1331–6.
11. Сорокина Л.Н., Иванов В.А., Минеев В.Н. и др. Медицинская иммунология. 2017; 19(3): 313–8. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318.
12. Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Павлова А.С. и др. Влияние гликирования гемоглобина и маркеров воспаления на функцию внешнего дыхания при коморбидности бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа. Клиническая медицина. 2019; 97(3): 278–86. DOI: 10.34651/0023-2149-2019-97-3-198-205.
13. Спасов А.А., Соловьева О.А., Кузнецова В.А. Гликирование белков при сахарном диабете и возможности его фармакологической коррекции (обзор).

Химико-фармацевтический журнал. 2017; 51(6): 3–7.
14. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Пожиленкова Е.А. и др. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления. Вестник РАМН. 2015; 70 (6): 694–703. DOI: 10.15690/vramn566).
15. Федосеев Г.Б., Батагов С.Я., Минеев В.Н., Немцов В.И. Проблемы причинности во внутренней патологии. Терапевтический архив. 1987; (10): 136–40.
16. Федосеев Г.Б., ред., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. СПб.: Нордмедиздат; 2011.
17. Шипунов И.Д., Купаев В.И., Жестков А.В. Бронхиальная астма с точки зрения гликомики. Российский аллергологический журнал. 2022; 19(2): 201–9. DOI: doi.org/10.36691/RJA1513.
18. 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.
19. Bediwy A.S., Hassan S.M., El-Najjar M.R. Receptor of advanced glycation end products in childhood asthma exacerbation. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2016; 65(1): 15–8. DOI: org/10.1016/j.ejcdt.2015.10.008.
20. 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): 160–70. DOI: 10.55730/1300-0144.5569.
21. Brandt E.B., Lewkowich I.P. 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): 651–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.012.
22. Briceno Noriega D., Zenker H.E., Croes C.A. et al. Receptor Mediated Effects of Advanced Glycation End Products (AGEs) on Innate and Adaptative Immunity: Relevance for Food Allergy. Nutrients. 2022; 14(2): 371. DOI: 10.3390/nu14020371.
23. El-Seify M.Y., Fouda E.M., Nabih E.S. Serum level of soluble receptor for advanced glycationend products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. Clin. Lab. 2014; 60(6): 957–62. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.130418.
24. Glycoscience: biology and medicine. Naoyuki Taniguchi, Tamao Endo, Gerald W. Hart et al. Springer Tokyo, Heidelberg, New York, Dordrecht, London; 2015. DOI: 10.1007/978-4-431-54841-6.
25. Hudson B.I., Lippman M.E. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. Annu Rev Med. 2018; 69: 349–64. DOI: 10.1146/annurev-med-041316-085215.
26. Kim H.J., Jeong M.S., Jang S.B. Molecular Characteristics of RAGE and Advances in Small-Molecule Inhibitors. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(13): 6904. DOI: 10.3390/ijms22136904.
27. 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): 4131–7. DOI: 10.3892/mmr.2017.8302.
28. 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: 5926. DOI: org/10.3390/app12125926
29. Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M. et al. The receptor for advanced glycationend products is a central mediator of asthma pathogenesis. Am. J. Pathol. 2012; 181(4): 1215–25. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
30. 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): 1350–66. DOI: 10.1111/all.14600.
31. Prasad K. Low levels of serum soluble receptors for advanced glycation end products, biomarkers for disease state: myth or reality. Int. J. Angiol. 2014; 23(1): 11–6. DOI: 10.1055/s-0033-1363423.
32. Singh H., Agrawal D.K. Therapeutic potential of targeting the receptor for advanced glycation end products (RAGE) by small molecule inhibitors. Drug. Dev. Res. 2022; 83(6): 1257–69. DOI: 10.1002/ddr.21971.
33. 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): 721–9. DOI: 10.1183/09031936.00022011.
34. Tereshchenko S., Smolnikova M., Belenjuk V., Novitsky I. Soluble receptor for advanced glycationend products (sRAGE) in asthmatic children as a new marker of the disease control. Eur. Respir. J. 2021; 58: PA3076. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3076.
35. 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): 519–25. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.016.

REFERENCES

1. Ivanov V.A., Sorokina L.N., Mineyev V.N. i dr. Sochetaniye bronkhial'noy astmy i sakharnogo diabeta: sinergizm ili antagonizm? [Combination of bronchial asthma and diabetes mellitus: synergism or antagonism?]. Pul'monologiya. 2014; (6): 103–7. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107. (in Russian).
2. Ivanov V.A., Rubeko Ye., Sorokina L.N. i dr. Bronkhial'naya astma v sochetanii s sakharnym diabetom tipa 2: kliniko-patogeneticheskiye osobennosti. [Bronchial

asthma in combination with type 2 diabetes mellitus: clinical and pathogenetic features]. Vrach. 2016; (7): 36–8. (in Russian).
3. Kolychev A.P., Mineyev V.N., Bulatova N.Yu., Fedoseyev G.B. Osobennosti insulin-retseptornykh vzaimodeystviy pri bronkhial'noy astme. [Features of insulin-receptor interactions in bronchial asthma]. Pul'monologiya. 1994; (2): 48–51. (in Russian).
4. Mineyev V.N. Kontseptsiya bronkhial'noy astmy kak membrano-retseptornoy patologii. [The concept of bronchial asthma as a membrane-receptor pathology]. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2005; (3): 68–85. (in Russian).
5. Mineyev V.N. Meditsina vysokoy tochnosti i bronkhial'naya astma. [High precision medicine and bronchial asthma]. University therapeutic journal (Universitetskiy terapevticheskiy vestnik). 2021; 3(1): 5–12. (in Russian).
6. Mineyev V.N., Bulatova N.Yu. Osobennosti vliyaniya ingalyatsiy glyukozy na reaktivnost' bronkhov pri bronkhial'noy astme. [Features of the influence of glucose inhalations on bronchial reactivity in bronchial asthma]. Klinicheskaya meditsina. 2001; 79(8): 37–9. (in Russian).
7. Morgunov L.Yu. Diabeticheskaya bolezn' legkikh: fakt ili vymysel? [Diabetic lung disease: fact or fiction?]. Lecheniye i profilaktika. 2021; 11(4): 66–73. (in Russian).
8. Glikonauki obeshchayut perevorot v meditsine. [Glycosciences promise a revolution in medicine]. Dostupen po: www.ras.ru/news/shownews.aspx?id=f44c4766-26a1-4689-a649-0f00fb4d8c84&print=1&ysclid=lke8p5c1ku405745372. (in Russian).
9. Pavlova A.S., Sorokina L.N., Mineyev V.N. i dr. Funktsiya vneshnego dykhaniya u patsiyentov s bronkhial'noy astmoy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh v usloviyakh narushennogo uglevodnogo obmena. [Pulmonary function in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in conditions of impaired carbohydrate metabolism]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2022; 2: 38–43. DOI: 10.34215/1609-1175-2022-2-38-43. (in Russian).
10. Severin F.F., Fenyuk B.A., Skulachev V.P. Vozmozhnaya rol' glikirovaniya belkov v ustroystve «bol'shikh biologicheskikh chasov». [Possible role of protein glycation in the device of the "large biological clock"]. Biokhimiya. 2013; 78(9): 1331–6. (in Russian).
11. Sorokina L.N., Ivanov V.A., Mineyev V.N. i dr. Osobennosti tsitokinovogo spektra u bol'nykh neallergicheskoy bronkhial'noy astmoy v sochetanii s soputstvuyushchim sakharnym diabetom 2 tipa. [Features of the cytokine spectrum in patients with non-allergic bronchial asthma in combination with concomitant type 2 diabetes mellitus]. Meditsinskaya immunologiya. 2017; 19(3): 313–8. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318. (in Russian).
12. Sorokina L.N., Mineyev V.N., Pavlova A.S. i dr. Vliyaniye glikirovaniya gemoglobina i markerov vospaleniya na funktsiyu vneshnego dykhaniya pri komorbidnosti bronkhial'noy astmy i sakharnogo diabeta 2-go tipa. [Influence of hemoglobin glycation and inflammation markers on the function of external respiration in comorbidity of bronchial asthma and type 2 diabetes mellitus]. Klinicheskaya meditsina. 2019; 97(3): 278–86. DOI: 10.34651/0023-2149-2019-97-3-198-205. (in Russian).
13. Spasov A.A., Solov'yeva O.A., Kuznetsova V.A. Glikirovaniye belkov pri sakharnom diabete i vozmozhnosti yego farmakologicheskoy korrektsii (obzor). [Protein glycation in diabetes mellitus and the possibility of its pharmacological correction (review)]. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal. 2017; 51(6): 3–7. (in Russian).
14. Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Pozhilenkova Ye.A. i dr. Ligandy RAGE-belkov: rol' v mezhkletochnoy kommunikatsii i patogeneze vospaleniya. [RAGE protein ligands: a role in cell-to-cell communication and pathogenesis of inflammation]. Vestnik RAMN. 2015; 70 (6): 694–703. DOI: 10.15690/vramn566). (in Russian).
15. Fedoseyev G.B., Batagov S.Ya., Mineyev V.N., Nemtsov V.I. Problemy prichinnosti vo vnutrenney patologii. [Problems of causality in internal pathology]. Terapevticheskiy arkhiv. 1987; (10): 136–40. (in Russian).
16. Fedoseyev G.B., red., Trofimov V.I., Petrova M.A. Mnogolikaya bronkhial'naya astma, diagnostika, lecheniye i profilaktika. [Many-sided bronchial asthma, diagnosis, treatment and prevention]. Sankt-Peterburg: Nordmedizdat Publ.; 2011. (in Russian).
17. Shipunov I.D., Kupayev V.I., Zhestkov A.V. Bronkhial'naya astma s tochki zreniya glikomiki. [Bronchial asthma in terms of glycomics]. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. 2022; 19(2): 201–9. DOI: 10.36691/RJA1513. (in Russian).
18. 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.
19. Bediwy A.S., Hassan S.M., El-Najjar M.R. Receptor of advanced glycation end products in childhood asthma exacerbation. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2016; 65(1): 15–8. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.10.008.
20. 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): 160–70. DOI: 10.55730/1300-0144.5569.

21. Brandt E.B., Lewkowich I.P. 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): 651–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.012.
22. Briceno Noriega D., Zenker H.E., Croes C.A. et al. Receptor Mediated Effects of Advanced Glycation End Products (AGEs) on Innate and Adaptative Immunity: Relevance for Food Allergy. Nutrients. 2022; 14(2): 371. DOI: 10.3390/nu14020371.
23. El-Seify M.Y., Fouda E.M., Nabih E.S. Serum level of soluble receptor for advanced glycationend products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. Clin. Lab. 2014; 60(6): 957–62. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.130418.
24. Glycoscience: biology and medicine. Naoyuki Taniguchi, Tamao Endo, Gerald W. Hart et al. Springer Tokyo, Heidelberg, New York, Dordrecht, London; 2015. DOI: 10.1007/978-4-431-54841-6.
25. Hudson B.I., Lippman M.E. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. Annu Rev Med. 2018; 69: 349–64. DOI: 10.1146/annurev-med-041316-085215.
26. Kim H.J., Jeong M.S., Jang S.B. Molecular Characteristics of RAGE and Advances in Small-Molecule Inhibitors. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(13): 6904. DOI: 10.3390/ijms22136904.
27. 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): 4131–7. DOI: 10.3892/mmr.2017.8302.
28. 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: 5926. DOI: org/10.3390/app12125926.
29. Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M. et al. The receptor for advanced glycationend products is a central mediator of asthma pathogenesis. Am. J. Pathol. 2012; 181(4): 1215–25. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
30. 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): 1350–66. DOI: 10.1111/all.14600.
31. Prasad K. Low levels of serum soluble receptors for advanced glycation end products, biomarkers for disease state: myth or reality. Int. J. Angiol. 2014; 23(1): 11–6. DOI: 10.1055/s-0033-1363423.
32. Singh H., Agrawal D.K. Therapeutic potential of targeting the receptor for advanced glycation end products (RAGE) by small molecule inhibitors. Drug. Dev. Res. 2022; 83(6): 1257–69. DOI: 10.1002/ddr.21971.
33. 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): 721–9. DOI: 10.1183/09031936.00022011.
34. Tereshchenko S., Smolnikova M., Belenjuk V., Novitsky I. Soluble receptor for advanced glycationend products (sRAGE) in asthmatic children as a new marker of the disease control. Eur. Respir. J. 2021; 58: PA3076. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3076.
35. 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): 519–25. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.016.