

УДК: 616.248-053.4/-71[578.233.22(577.124.22+577.17):611-018.54+612.233]

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-20-28

РАСТВОРИМЫЙ РЕЦЕПТОР КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ И РАСТВОРИМЫЙ РЕЦЕПТОР ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 В ПЛАЗМЕ КРОВИ И КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

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

Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

РЕЗЮМЕ. Введение. Бронхиальная астма у детей представляет собой хроническое воспалительное заболевание нижних дыхательных путей. Определение надежных провоспалительных биомаркеров, особенно с использованием неинвазивных методов, имеет ключевое значение для диагностики и лечения астмы в педиатрической практике. **Цель.** Оценить уровни растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования (soluble receptors for advanced glycation end products, sRAGE) и интерлейкина-4 (soluble interleukin-4 receptor, sIL-4R) в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) как потенциальных биомаркеров тяжести бронхиальной астмы у детей. **Материалы и методы.** В исследование были включены 195 детей в возрасте 6-17 лет, из них 104 ребенка – с подтвержденным диагнозом бронхиальной астмы и 91 ребенок – без атопических заболеваний в анамнезе и на момент обследования. Диагностика и определение степени тяжести астмы проводились согласно рекомендациям Global Initiative for Asthma (GINA, 2021). Сбор образцов КВВ осуществлялся с помощью устройств RTube (Respiratory Research, США). Определение уровней sRAGE и sIL-4R в плазме крови и КВВ проводилось методом магнитно-иммуноферментного анализа (MAGPIX, Luminox, США). **Результаты.** При исследовании 169 образцов КВВ ни в одном из них не было обнаружено sRAGE в концентрации выше минимально определяемого уровня (14 пг/мл). При этом в 166 образцах (98%) было выявлено содержание sIL-4R, превышающее минимально определяемый уровень (3 пг/мл). У детей с бронхиальной астмой содержание sRAGE в плазме крови было достоверно ниже (197,7 пг/мл) по сравнению с контрольной группой (229,0 пг/мл; $p=0,017$). Концентрация sIL-4R в КВВ также была значимо ниже у детей с астмой (120,3 пг/мл) по сравнению с контрольной группой (165,4 пг/мл; $p<0,001$). Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем sRAGE в плазме крови и степенью тяжести астмы ($p=0,013$ по критерию Краскела-Уоллиса). **Заключение.** Определение уровней sRAGE в плазме крови и sIL-4R в КВВ представляется перспективным направлением в разработке новых биомаркеров для диагностики, оценки степени тяжести и мониторинга течения бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: астма, дети, биомаркеры, растворимый рецептор конечных продуктов гликирования, растворимый рецептор интерлейкина-4, конденсат выдыхаемого воздуха.

SOLUBLE RECEPTOR FOR ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS AND SOLUBLE INTERLEUKIN-4 RECEPTOR IN PLASMA AND EXHALED BREATH CONDENSATE AS POTENTIAL MARKERS OF ASTHMA SEVERITY IN CHILDREN

S.Y.Tereshchenko, M.V.Smolnikova, N.N.Gorbacheva

Контактная информация

Сергей Юрьевич Терещенко, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, зав. клиническим отделением соматического и психического здоровья детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г. E-mail: legise@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Sergey Y. Tereshchenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, 3g Partizana Geleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: legise@mail.ru

Для цитирования:

Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н. Растворимый рецептор конечных продуктов гликирования и растворимый рецептор интерлейкина-4 в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха как потенциальные маркеры тяжести бронхиальной астмы у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.20–28. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-20-28

For citation:

Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N. Soluble receptor for advanced glycation end products and soluble interleukin-4 receptor in plasma and exhaled breath condensate as potential markers of asthma severity in children. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):20–28 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-20-28

Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
Research Institute of Medical Problems of the North, 3g Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian
Federation

SUMMARY. Introduction. Asthma in children is characterized by chronic inflammation of the lower airways. The verification of reliable pro-inflammatory biomarkers, particularly non-invasive ones, is crucial for the diagnosis and treatment of childhood asthma. **Aim.** To evaluate the levels of soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) and soluble interleukin-4 receptor (sIL-4R) in blood plasma and exhaled breath condensate (EBC) as potential biomarkers of bronchial asthma severity in children. **Materials and methods.** The study enrolled 195 children aged 6-17 years: 104 children with asthma and 91 children without any history of atopic diseases at baseline or during examination. The diagnosis and severity assessment of asthma were determined according to the Global Initiative for Asthma guidelines (GINA, 2021). EBC samples were collected using RTube devices (Respiratory Research, USA). The levels of sRAGE and sIL-4R were measured using magnetic bead-based multiplex immunoassay (MAGPIX, Luminex, USA). **Results.** Among 169 analyzed EBC samples, sRAGE was not detected in any sample above the minimum detectable level (14 pg/mL). In contrast, sIL-4R levels exceeding the minimum detectable level (3 pg/mL) were found in 166 samples (98%). Plasma sRAGE levels were significantly lower in children with asthma (197.7 pg/mL) compared to controls (229.0 pg/mL; $p=0.017$). Similarly, EBC sIL-4R concentrations were significantly lower in children with asthma (120.3 pg/mL) compared to the control group (165.4 pg/mL; $p<0.001$). A statistically significant correlation was observed between plasma sRAGE levels and asthma severity ($p=0.013$, Kruskal-Wallis test). **Conclusion.** The measurement of plasma sRAGE and EBC sIL-4R levels appears to be a promising approach in developing novel biomarkers for the diagnosis, severity assessment, and monitoring of bronchial asthma in children.

Key words: asthma, children, biomarkers, soluble receptor for advanced glycation end products, soluble interleukin-4 receptor, exhaled breath condensate.

Бронхиальная астма представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в патогенезе которого ключевую роль играет комплекс провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (IL) 4, 5 и 13 [1]. Они обуславливают развитие основных патофизиологических характеристик заболевания: эозинофильное воспаление дыхательных путей, гиперпродукцию бронхиальной слизи и бронхиальную гиперреактивность [1]. Особое значение имеет IL-4, повышенная экспрессия которого обнаруживается в слизистой оболочке дыхательных путей пациентов с бронхиальной астмой. Этот цитокин стимулирует два ключевых патогенетических механизма: усиление синтеза иммуноглобулина (Ig) E и активацию рекрутинга эозинофилов в дыхательные пути [1]. Рецептор IL-4 представляет собой мембрано-ассоциированный протеиновый комплекс, который опосредует биологические эффекты IL-4 и экспрессируется на различных типах клеток, включая В-клетки, Т-клетки, моноциты и эпителиальные клетки [2]. Внеклеточный растворимый рецептор IL-4 (soluble interleukin-4 receptor, sIL-4R), как предполагается, способен эффективно конкурировать с мембранным рецептором IL-4 и чрезвычайно эффективно ингибировать его функции [2]. Это позволяет предположить, что баланс между растворимой и мембранно-связанной формами рецептора IL-4 может быть ассоциирован с тяжестью бронхиальной астмы и частично опосредовать ответ на терапию.

Рецептор конечных продуктов гликирования (receptor for advanced glycation end products, RAGE) представляет собой трансмембранный паттерн-распознающий рецептор, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов. RAGE характеризуется способностью к

взаимодействию с широким спектром эндогенных лигандов, ассоциированных с локальными и системными реакциями организма на тканевую деструкцию, инфекционные агенты и воспалительные процессы [3]. К числу его известных лигандов относятся непосредственно конечные продукты гликирования, HMGB1 (high-mobility group box-1) протеин, сывороточный амилоид A (S100A12, serum amyloid A), β -амилоид, представители семейства S100 протеинов, а также β 2-интегрин (CD11b). В настоящее время идентифицированы две основные изоформы RAGE: мембранно-связанная и растворимая (soluble receptors for advanced glycation end products, sRAGE). Растворимая форма функционирует как физиологический антагонист мембранной формы RAGE, осуществляя ингибирование рецептор-опосредованных метаболических эффектов по принципу отрицательной обратной связи. Механизм действия sRAGE заключается в его способности выступать в роли молекулярной ловушки для RAGE-лигандов, приводя к супрессии воспалительных реакций и предотвращению клеточного повреждения. Результаты многочисленных экспериментальных исследований убедительно демонстрируют значимость метаболической оси лиганды-RAGE-sRAGE в патогенетических механизмах хронических респираторных заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь легких и бронхиальную астму [4-6].

Следует отметить, что концентрации sRAGE и sIL-4R в различных биологических средах при бронхиальной астме в педиатрической популяции остаются недостаточно изученными. Особый интерес представляет исследование данных маркеров в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), который рассматривается

как перспективный биологический субстрат для неинвазивной диагностики заболеваний респираторного тракта [7].

Цель исследования: провести сравнительный анализ концентраций sRAGE и sIL-4R в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха у детей с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы различной степени тяжести в сравнении с группой контроля, представленной детьми без каких-либо атопических и хронических бронхолегочных заболеваний в анамнезе и на момент осмотра.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 195 детей в возрасте от 6 до 17 лет, из которых 104 пациента имели верифицированный диагноз бронхиальной астмы, а 91 ребенок без атопических и хронических бронхолегочных заболеваний в анамнезе и на момент обследования составил контрольную группу. Диагностика и определение степени тяжести бронхиальной астмы осуществлялись в соответствии с рекомендациями Global Initiative for Asthma (2021) [8]. Проведение исследования было одобрено комитетом по этике ФИЦ КНЦ СО РАН (внутренний код: 12-2018; дата одобрения 10 декабря 2018 г.) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. От родителей всех участников было получено письменное информированное согласие на проведение исследования и забор биологического материала.

Характеристики основной и контрольной групп представлены в таблице 1. Возрастной состав участников был сопоставимым между группами, средний возраст составлял 13 лет в обеих группах ($p=0,257$). Среди участников исследования было 124 мальчика и 71 девочка; распределение по полу между группами также не показало значимых различий ($p=0,248$). Участники с астмой имели значимо более высокое абсолютное количество эозинофилов в крови (медиана 220 клеток/мкл) по сравнению с контрольной группой (медиана 122 клетки/мкл, $p=0,001$). Атопический дерматит был зарегистрирован у 12 (11,5%) детей с астмой на момент обследования и у 52 (50%) детей с астмой в возрасте до 3 лет. Поллиноз наблюдался у 26 (25%) детей с астмой. Базисную терапию ингаляционными стероидами на момент обследования получали 79 (76%) пациентов с бронхиальной астмой. Распределение пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания было следующим: лёгкая – 58, среднетяжелая – 35, тяжелая – 11.

В качестве биологического материала использовали образцы плазмы венозной крови и КВВ. Сбор КВВ проводили в утренние часы натощак после предварительного двукратного ополаскивания ротовой полости дистиллированной водой с использованием индивидуального устройства RTube Exhaler Breath Condensate Collector (Respiratory Research, США). До проведения

анализа образцы хранили в низкотемпературном морозильнике при температуре -80°C .

Количественное определение концентраций sRAGE и sIL-4R осуществляли методом мультиплексного иммуноанализа с применением магнитных частиц на анализаторе MAGPIX (Luminex, USA) с использованием набора MILLIPLEX® Human Soluble Cytokine Receptor Magnetic Bead Panel (кат. № HSCRMAG-32K, Merck KGaA, Darmstadt, Германия) согласно протоколу производителя.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics for Windows, версия 26.0 (IBM Corp, США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-75 процентиля). Для статистического анализа применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В качестве критического уровня значимости различий (p) принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Был проведен анализ содержания рецепторов в 169 образцах КВВ. Уровень sRAGE в концентрации выше минимально детектируемого уровня (14 pg/mL) не был выявлен ни в одном образце, тогда как sIL-4R в концентрации выше минимально возможного (3 pg/mL) был выявлен в 166 образцах (98%).

Результаты сравнительного анализа концентраций sRAGE и sIL-4R представлены в таблице 2. Анализ концентрации биомаркеров в плазме крови показал, что уровни sRAGE были значимо ниже у детей с астмой (медиана 197,7 pg/mL) по сравнению с контрольной группой (медиана 229,0 pg/mL, $p=0,017$). Однако концентрация sIL-4R в плазме крови не показала значимых различий между группами (медиана 1446,0 pg/mL – у астматиков и 1389,0 pg/mL – у контрольной группы, $p=0,887$). В КВВ концентрация sIL-4R была значимо ниже у детей с астмой (медиана 120,3 pg/mL) по сравнению с контрольной группой (медиана 165,4 pg/mL, $p<0,001$).

Дополнительный анализ показал статистически значимые различия в концентрациях sRAGE и sIL-4R в зависимости от тяжести астмы (рис. 1-2). Концентрация sRAGE в плазме крови была ниже у детей с более тяжелыми формами астмы ($p=0,013$ по тесту Краскела-Уоллиса). Концентрация sIL-4R в КВВ снижалась с увеличением тяжести заболевания ($p<0,001$ по тесту Краскела-Уоллиса).

Не было выявлено статистически значимых корреляционных связей между абсолютным числом эозинофилов в периферической крови и концентрациями sRAGE и sIL-4R в плазме крови, а также sIL-4R в КВВ (использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Таблица 1

Характеристика детей с бронхиальной астмой и контрольной групп

Параметры	Все участники n = 195	Контрольная группа n = 91	Дети с бронхиальной астмой n = 104	p
Возраст, годы	13 (10–15)	13 (10–15)	12 (10–14)	0,257
Мальчики / Девочки	124/71	54/37	70/34	0,248
Вес, кг	50 (38–60)	51 (39–61)	48 (36,5–59,5)	0,158
Рост, см	158 (146–168)	160 (148–170)	156 (144–166)	0,058
Абсолютное число эозинофилов, клеток/мкл	171 (69–304)	122 (60–228)	220 (105–370)	0,001
Атопический дерматит на момент осмотра, абс. (%)	12	0	12 (11,5%)	—
Атопический дерматит в возрасте до 3 лет, абс. (%)	52	0	52 (50,0%)	—
Поллиноз, абс. (%)	26	0	26 (25%)	

Таблица 2

Концентрация изученных биомаркеров в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха в контрольной группе и у детей с бронхиальной астмой (pg/mL)

Параметры	Контрольная группа (n=91)	Дети с бронхиальной астмой (n=104)	p
Плазма крови			
sRAGE	229,0 (169,7–336,2) [29,7–1040]	197,7 (128,0–288,8) [2,27–1484]	0,017
sIL-4R	1389,0 (1229,0–1734,0) [993,7–3432,0]	1446,0 (1178,5–1760,0) [783,5–2637]	0,887
Конденсат выдыхаемого воздуха			
sIL-4R	165,4 (151,9–183,6) [50,0–275,9]	120,3 (101,2–151,9) [0–241,7]	<0,001
sRAGE	–	–	

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали статистически значимые различия в концентрациях sRAGE и sIL-4R между группой пациентов с бронхиальной астмой и контрольной группой, что свидетельствует о потенциальной диагностической ценности данных биомаркеров. В частности, у детей с бронхиальной астмой наблюдалось достоверное снижение концентрации sRAGE в плазме крови по сравнению с контрольной группой (p=0,017), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований, документировавших редуцированные уровни sRAGE в экспериментальной модели

нейтрофильной астмы [9], бронхоальвеолярном лаваже пациентов с нейтрофильным фенотипом заболевания [10], а также в плазме крови детей с рецидивирующей бронхообструкцией [11] и верифицированной бронхиальной астмой [12]. Примечательно, что в предшествующих исследованиях была установлена корреляция между плазменной концентрацией sRAGE и степенью тяжести бронхиальной астмы у взрослых пациентов [13]. При этом следует отметить, что в образцах конденсата выдыхаемого воздуха концентрация sRAGE находилась ниже порога аналитической чувствительности используемого метода.

Выявленное снижение плазменной концентрации sRAGE у детей с бронхиальной астмой может быть обусловлено его ролью в модуляции воспалительного ответа. Известно, что взаимодействие RAGE с лигандами инициирует каскад провоспалительных реакций посредством активации nuclear factor kappa B (NFκB) и Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) [14]. При этом, растворимая форма рецептора (sRAGE) выступает в роли молекулярной ловушки, связывая и нейтрализуя соответствующие лиганды, что приводит к супрессии воспалительного про-

цесса. Сниженные уровни sRAGE у детей с бронхиальной астмой могут отражать высокую интенсивность воспалительного процесса, преимущественно нейтрофильного характера, ассоциированного с тяжелым течением заболевания [14]. Более того, результаты геномных исследований указывают на непосредственную причинно-следственную связь между sRAGE и патогенезом бронхиальной астмы, что открывает перспективы его потенциального терапевтического применения [15].

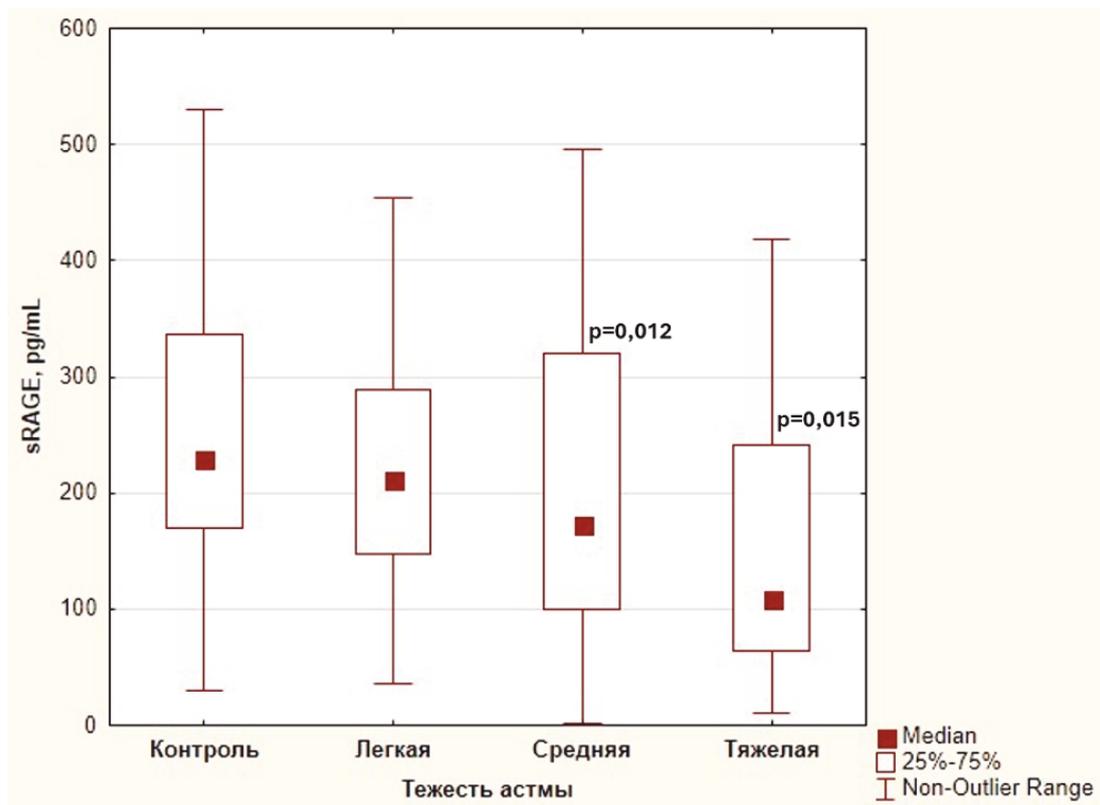


Рис. 1. Концентрация sRAGE в плазме крови у детей в зависимости от тяжести астмы (тест Краскела-Уоллиса $p=0,013$).

Примечание: здесь и на рисунке 2: p – статистическая значимость различий по U-тесту Манна-Уитни между контрольной группой и группой детей с бронхиальной астмой соответствующей степени тяжести.

В отличие от sRAGE, концентрации sIL-4R в плазме крови не демонстрировали статистически значимых межгрупповых различий ($p=0,887$). Однако в КВВ у детей с бронхиальной астмой наблюдалось достоверное снижение уровня sIL-4R ($p<0,001$). Предполагается, что sIL-4R функционирует как циркулирующий антагонист IL-4, ингибируя IL-4-зависимую продукцию IgE, воспалительный процесс и бронхиальную гиперреактивность [16–18]. Следовательно, обнаруженное нами снижение концентрации sIL-4R в КВВ у детей с бронхиальной астмой может свидетельствовать о функциональной недостаточности данного ингибиторного механизма вследствие интенсивной утилизации sIL-4R и/или его первичного дефицита. Гипотезу о возможном генетически детерминированном

дефекте продукции sIL-4R подтверждают результаты исследования Н. Hackstein с соавт., впервые описавших мутацию Т-1914С гена *IL4RA*, ассоциированную со сниженной плазменной концентрацией sIL-4R с популяционной частотой 29,8% [19]. Редуцированные уровни sIL-4R в плазме крови у детей с бронхиальной астмой были также продемонстрированы в предшествующих исследованиях [20]. В то же время P.S. Fitch с соавт. сообщили о повышении концентрации sIL-4R в бронхоальвеолярном лаваже пациентов с бронхиальной астмой [21], что противоречит полученным нами результатам и может быть обусловлено выраженным провоспалительным эффектом инвазивной процедуры получения бронхоальвеолярной жидкости.

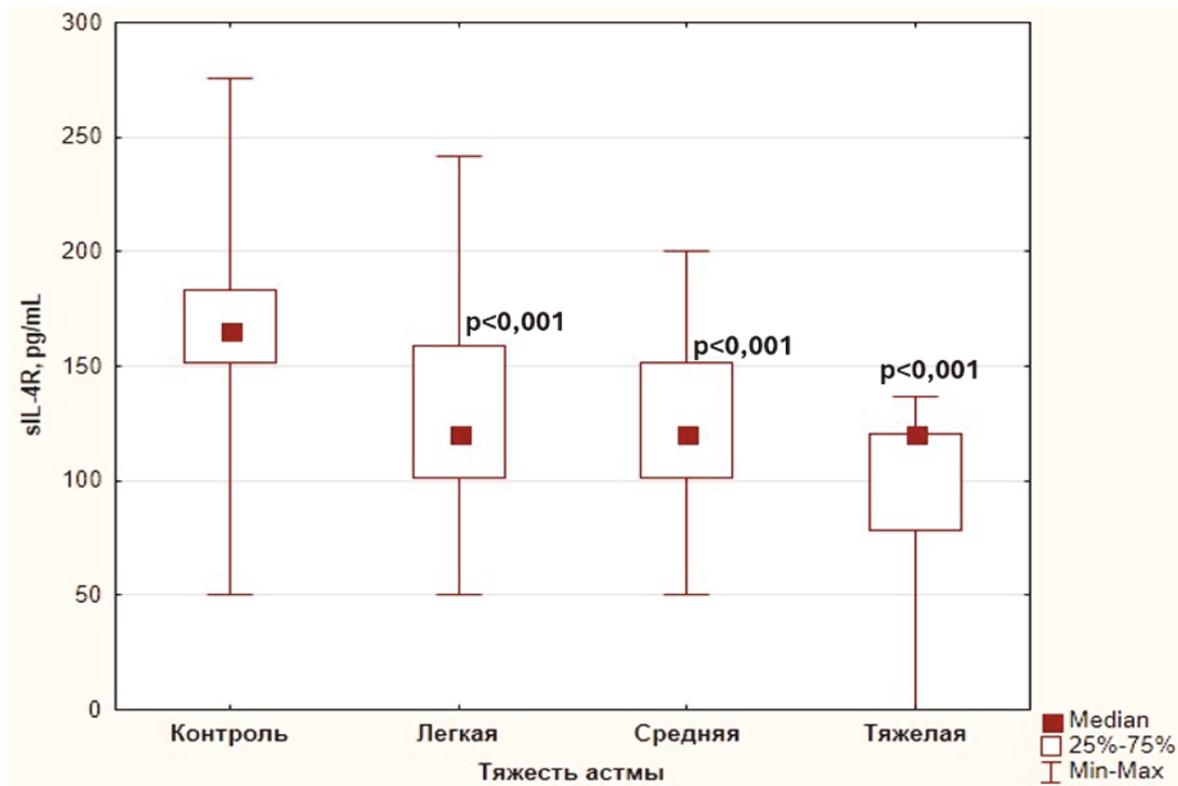


Рис. 2. Концентрация sIL-4R в конденсате выдыхаемого воздуха у детей в зависимости от тяжести астмы (тест Краскела-Уоллиса $p < 0,01$).

Заключение

Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения диагностического и прогностического потенциала sRAGE и sIL-4R при бронхиальной астме у детей. Исследованные биомаркеры могут способствовать оптимизации оценки характера воспаления и тяжести течения заболевания. Для валидации полученных результатов целесообразно проведение крупномасштабных проспективных исследований с включением гетерогенных популяций пациентов и оценкой временной стабильности и диагностической значимости изученных биомаркеров.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках поискового научного исследования «Разработка технологий оценки факторов риска и маркеров неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей», (№ 1024070500020-3-3.2.3), выполняемой в НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН в 2024-2026 гг.

Funding Sources

This study was carried out within the framework of the exploratory scientific research 'Development of technologies for assessing risk factors and markers of uncontrolled course of bronchial asthma in children' (№ 1024070500020-3-3.2.3), carried out at the Research Institute of Medical Problems of the North FRC KSC SB RAS in 2024-2026

ЛИТЕРАТУРА

1. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma // Immunity. 2019. Vol.50, Iss.4. P.975–991. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>
2. Ul-Haq Z., Naz S., Mesaik M.A. Interleukin-4 receptor signaling and its binding mechanism: a therapeutic insight from inhibitors tool box // Cytokine Growth Factor Rev. 2016. Vol.32. P.3–15. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2016.04.002>
3. Delrue C., Speeckaert R., Delanghe J.R., Speeckaert M.M. Breath of fresh air: investigating the link between AGEs, sRAGE, and lung diseases // Vitam. Horm. 2024. Vol.125. P.311–365. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2024.01.003>
4. Pratte K.A., Curtis J.L., Kechris K., Couper D., Cho M.H., Silverman E.K., Demeo D.L., Sciruba F.C., Zhang Y., Ortega V.E., O'neal W.K., Gillenwater L.A., Lynch D.A., Hoffman E.A., Newell J.D., Jr., Comellas A.P., Castaldi P.J., Miller B.E., Pouwels S.D., Hacken N., Bischoff R., Klont F., Woodruff P.G., Paine R., Barr R.G., Hoidal J., Doerschuk

- C.M., Charbonnier J.P., Sung R., Locantore N., Yonchuk J.G., Jacobson S., Tal-Singer R., Merrill D., Bowler R.P. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of COPD // *Respir. Res.* 2021. Vol.22, Iss.1. Article number:127. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01686-z>
5. Raita Y., Zhu Z., Freishtat R.J., Fujiogi M., Liang L., Patregnani J.T., Camargo C.A., Hasegawa K. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and asthma: mendelian randomisation study // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021. Vol.32, Iss.5. P.1100–1103. <https://doi.org/10.1111/pai.13478>
6. Sukkar M.B., Ullah M.A., Gan W.J., Wark P.A., Chung K.F., Hughes J.M., Armour C.L., Phipps S. RAGE: a new frontier in chronic airways disease // *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol.167, Iss.6. P.1161–1176. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x>
7. Davis M.D., Montpetit A.J. Exhaled breath condensate: an update // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2018. Vol.38, Iss.4. P.667–678. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.06.002>
8. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Brightling C.E., Brusselle G.G., Buhl R., Cruz A.A., Duijts L., Drazen J.M., Fitzgerald J.M., Fleming L.J., Inoue H., Ko F.W., Krishnan J.A., Levy M.L., Lin J., Mortimer K., Pitrez P.M., Sheikh A., Yorgancioglu A.A., Boulet L.P. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022. Vol.205, Iss.1. P.17–35. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2205PP>
9. Zhang F., Su X., Huang G., Xin X.-F., Cao E.H., Shi Y., Song Y. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells // *Sci. Rep.* 2017. Vol.7, Iss.1. Article number:14268. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14667-4>
10. Sukkar M.B., Wood L.G., Tooze M., Simpson J.L., McDonald V.M., Gibson P.G., Wark P.A. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol.39, Iss.3. P.721–729. <https://doi.org/10.1183/09031936.00022011>
11. Li Y., Wu R., Tian Y., Bao T., Tian Z. Fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptors for advanced glycation end products are negatively correlated in children with recurrent wheezing // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2017. Vol.35, Iss.1. P.33–37. <https://doi.org/10.12932/ap0746>
12. Alzayadneh E.M., Al Bdour S.A., Elayah E.R., Ababneh M.M., Al-Ani R.A., Shatanawi A., Al-Iede M., Al-Zayadneh E. Assessment of fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptor for advanced glycation end products biomarkers for jordanian asthmatic children // *J. Asthma Allergy.* 2023. Vol.16. P.793–811. <https://doi.org/10.2147/jaa.s415481>
13. Hu H., Hu X., Wang Z., Gao L., Jin J., Xia J., Huang L., Li S. Clinical value of serum soluble receptor for advanced glycation end products in evaluating the condition of patients with bronchial asthma // *Allergy Asthma Proc.* 2023. Vol.44, Iss.4. P.258–264. <https://doi.org/10.2500/aap.2023.44.230027>
14. 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. Vol.76, Iss.5. P.1350–1366. <https://doi.org/10.1111/all.14600>
15. Bui H., Keshawar Z., Hwang S.J., Yao C., Lee G.Y., Recto K., O'connor G.T., Levy D. A genomic approach identifies sRAGE as a putatively causal protein for asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022. Vol.149, Iss.6. P.1992–1997. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.11.027>
16. Renz H., Enssle K., Lauffer L., Kurrle R., Gelfand E.W. Inhibition of allergen-induced IgE and IgG1 production by soluble IL-4 receptor // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995. Vol.106, Iss.1. P.46–54. <https://doi.org/10.1159/000236889>
17. Renz H., Bradley K., Enssle K., Loader J.E., Larsen G.L., Gelfand E.W. Prevention of the development of immediate hypersensitivity and airway hyperresponsiveness following in vivo treatment with soluble IL-4 receptor // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996. Vol.109, Iss.2. P.167–176. <https://doi.org/10.1159/000237216>
18. Henderson W.R., Emil Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma // *J. Immunol.* 2000. Vol.164, Iss.2. P.1086–1095. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.2.1086>
19. Hackstein H., Hecker M., Kruse S., Bohnert A., Ober C., Deichmann K.A., Bein G. A novel polymorphism in the 5' promoter region of the human interleukin-4 receptor α -chain gene is associated with decreased soluble interleukin-4 receptor protein levels // *Immunogenetics.* 2001. Vol.53, Iss.4. P.264–269. <https://doi.org/10.1007/s002510100324>
20. Schauer U., Schmitt M., Müller S., Enssle K., Kurrle R., Sundermann U., Bender A., Wahn U., Rieger C.H. Soluble interleukin-4 receptor in atopic children // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995. Vol.108, Iss.2. P.175–182. <https://doi.org/10.1159/000237136>
21. Fitch P.S., Brown V., Schock B.C., Ennis M., Shields M.D. Interleukin-4 and interleukin-4 soluble receptor alpha levels in bronchoalveolar lavage from children with asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003. Vol.90, Iss.4. P.429–433. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61828-5](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61828-5)

REFERENCES

1. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma. *Immunity* 2019; 50(4):975–991. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>
2. Ul-Haq Z., Naz S., Mesaik M.A. Interleukin-4 receptor signaling and its binding mechanism: a therapeutic insight

from inhibitors tool box. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016; 32:3–15. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.04.002>

3. Delrue C., Speeckaert R., Delanghe J.R., Speeckaert M.M. Breath of fresh air: investigating the link between AGEs, sRAGE, and lung diseases. *Vitam. Horm.* 2024; 125:311–365. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2024.01.003>

4. Pratte K.A., Curtis J.L., Kechris K., Couper D., Cho M.H., Silverman E.K., Demeo D.L., Sciruba F.C., Zhang Y., Ortega V.E., O'neal W.K., Gillenwater L.A., Lynch D.A., Hoffman E.A., Newell J.D., Jr., Comellas A.P., Castaldi P.J., Miller B.E., Pouwels S.D., Hacken N., Bischoff R., Klont F., Woodruff P.G., Paine R., Barr R.G., Hoidal J., Doerschuk C.M., Charbonnier J.P., Sung R., Locantore N., Yonchuk J.G., Jacobson S., Tal-Singer R., Merrill D., Bowler R.P. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of COPD. *Respir. Res.* 2021; 22(1):127. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01686-z>

5. Raita Y., Zhu Z., Freishtat R.J., Fujiogi M., Liang L., Patregnani J.T., Camargo C.A., Hasegawa K. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and asthma: Mendelian randomisation study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32(5):1100–1103. <https://doi.org/10.1111/pai.13478>

6. Sukkar M.B., Ullah M.A., Gan W.J., Wark P.A., Chung K.F., Hughes J.M., Armour C.L., Phipps S. RAGE: a new frontier in chronic airways disease. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167(6):1161–1176. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x>

7. Davis M.D., Montpetit A.J. Exhaled breath condensate: an update. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2018; 38(4):667–678. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.06.002>

8. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Brightling C.E., Brusselle G.G., Buhl R., Cruz A.A., Duijts L., Drazen J.M., Fitzgerald J.M., Fleming L.J., Inoue H., Ko F.W., Krishnan J.A., Levy M.L., Lin J., Mortimer K., Pitrez P.M., Sheikh A., Yorgancioglu A.A., Boulet L.P. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205(1):17–35. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2205PP>

9. Zhang F., Su X., Huang G., Xin X.-F., Cao E.H., Shi Y., Song Y. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):14268. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14667-4>

10. Sukkar M.B., Wood L.G., Tooze M., Simpson J.L., McDonald V.M., Gibson P.G., Wark P.A. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39(3):721–729. <https://doi.org/10.1183/09031936.00022011>

11. Li Y., Wu R., Tian Y., Bao T., Tian Z. Fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptors for advanced glycation end products are negatively correlated in children with recurrent wheezing. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2017; 35(1):33–37. <https://doi.org/10.12932/ap0746>

12. Alzayadneh E.M., Al Bdour S.A., Elayah E.R., Ababneh M.M., Al-Ani R.A., Shatanawi A., Al-Iede M., Al-Zayadneh E. 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. <https://doi.org/10.2147/jaa.s415481>

13. Hu H., Hu X., Wang Z., Gao L., Jin J., Xia J., Huang L., Li S. Clinical value of serum soluble receptor for advanced glycation end products in evaluating the condition of patients with bronchial asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2023; 44(4):258–264. <https://doi.org/10.2500/aap.2023.44.230027>

14. 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. <https://doi.org/10.1111/all.14600>

15. Bui H., Keshawarz A., Hwang S.J., Yao C., Lee G.Y., Recto K., O'connor G.T., Levy D. A genomic approach identifies sRAGE as a putatively causal protein for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149(6):1992–1997. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.11.027>

16. Renz H., Enssle K., Lauffer L., Kurrle R., Gelfand E.W. Inhibition of allergen-induced IgE and IgG1 production by soluble IL-4 receptor. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995; 106(1):46–54. <https://doi.org/10.1159/000236889>

17. Renz H., Bradley K., Enssle K., Loader J.E., Larsen G.L., Gelfand E.W. Prevention of the development of immediate hypersensitivity and airway hyperresponsiveness following in vivo treatment with soluble IL-4 receptor. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996; 109(2): 167–176. <https://doi.org/10.1159/000237216>

18. Henderson W.R., Emil Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. *J. Immunol.* 2000; 164(2):1086–1095. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.2.1086>

19. Hackstein H., Hecker M., Kruse S., Bohnert A., Ober C., Deichmann K.A., Bein G. A novel polymorphism in the 5' promoter region of the human interleukin-4 receptor α -chain gene is associated with decreased soluble interleukin-4 receptor protein levels. *Immunogenetics* 2001; 53(4):264–269. <https://doi.org/10.1007/s002510100324>

20. Schauer U., Schmitt M., Müller S., Enssle K., Kurrle R., Sundermann U., Bender A., Wahn U., Rieger C.H. Soluble interleukin-4 receptor in atopic children. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995; 108(2):175–182. <https://doi.org/10.1159/000237136>

21. Fitch P.S., Brown V., Schock B.C., Ennis M., Shields M.D. Interleukin-4 and interleukin-4 soluble receptor alpha levels in bronchoalveolar lavage from children with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90(4):429–433. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61828-5](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61828-5)

Информация об авторах:

Сергей Юрьевич Терещенко, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, зав. клиническим отделением соматического и психического здоровья детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; e-mail: legise@mail.ru

Марина Викторовна Смольникова, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, руководитель группы молекулярно-генетических исследований, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; e-mail: smarinv@yandex.ru

Нина Николаевна Горбачева, старший научный сотрудник, отделение соматического и психического здоровья детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; e-mail: n-n-gorbacheva@yandex.ru

Author information:

Sergey Y. Tereshchenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North; e-mail: legise@mail.ru

Marina V. Smolnikova, PhD (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Molecular Cellular Physiology and Pathology, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North; e-mail: smarinv@yandex.ru

Nina N. Gorbacheva, Senior Staff Scientist, Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North; e-mail: n-n-gorbacheva@yandex.ru

*Поступила 30.09.2024
Принята к печати 30.10.2024*

*Received September 30, 2024
Accepted October 30, 2024*
