

DOI: 10.15690/vramn566

Ю.А. Успенская, Ю.К. Комлева, Е.А. Пожиленкова, В.В. Салмин, О.Л. Лопатина,
А.А. Фурсов, П.В. Лаврентьев, О.А. Белова, А.Б. Салмина

Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Российская Федерация

Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления

В обзоре литературы обсуждается разнообразие эндогенных лигандов RAGE-рецепторов, играющих важную роль в сигнальной трансдукции в физиологических условиях и при патологии. 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. Рассмотрены механизмы образования растворимых форм RAGE, а также роль мембранной и растворимой форм рецепторов в передаче сигнальной информации при активации клеток. Признанными лигандами RAGE являются продукты неферментативного гликирования белков, бета-амилоид, ядерные белки HMGB1, кальцийсвязывающие белки S100A4, S100A8/A9, S100A12 и S100B. В статье обсуждаются механизмы продукции лигандов RAGE, секреции их из клеток различной природы, их взаимодействие с рецепторами и последствия этого взаимодействия для клеток и тканей. Особое внимание уделено анализу роли лигандов RAGE в развитии воспаления, в частности при повреждении головного мозга и нейродегенерации.

Ключевые слова: RAGE, лиганды, нейровоспаление, сигнальная трансдукция.

(Для цитирования: Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Пожиленкова Е.А., Салмин В.В., Лопатина О.Л., Фурсов А.А., Лаврентьев П.В., Белова О.А., Салмина А.Б. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (6): 694–703. Doi: 10.15690/vramn566)

694

RAGE-белки: общие представления о регуляторной активности

Рецептор конечных продуктов гликирования белков (Receptor For Advanced Glycation End Products, RAGE) является трансмембранным гликопротеином типа I, принадлежащим суперсемейству иммуноглобулинов (Ig) [1]. RAGE состоит из трех основных доменов — внеклеточного лигандсвязывающего, одинарной трансмембранной спирали и С-терминального короткого домена, который не обладает ферментативной активностью [2]. Тем не менее С-концевой цитоплазматический домен имеет важное значение для передачи сигналов [3]. Эктодомен RAGE состоит из трех молекул Ig с V-, C1- и C2-доменами, которые отвечают за взаимодействие со специфичными лигандами [4].

RAGE опосредует многие физиологические функции, такие как рост нейронов, выживание и регенерация, играет важную роль в воспалительных реакциях, индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, способствует элиминации апоптотических клеток, является главным медиатором врожденного иммунного ответа [1, 5]. RAGE может участвовать и в ряде патологических процессов, включая сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, системный амилоидоз и опухолевый рост [6]. Например, повышенные концентрации конечных продуктов гликирования (Advanced Glycation End Products, AGEs), наблюдаемые при диабете, приводят к увеличению экспрессии рецептора в клетках стенки кровеносных сосудов, включая эндотелиальные и сосудистые гладкомышечные клетки, а также к активации циркулирующих иммунных клеток [7]. Активация RAGE тесно связана

Yu.A. Uspenskaya, Yu.K. Komleva, E.A. Pozhilenkova, V.V. Salmin, O.L. Lopatina,
A.A. Fursov, P.V. Lavrentiev, O.A. Belova, A.B. Salmina

Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Ligands of RAGE-Proteins: Role in Intercellular Communication and Pathogenesis of Inflammation

The review contains data on the diversity of endogenous ligands of RAGE receptors (receptor for advanced glycation end products) that play an important role in the signal transduction in (patho) physiological conditions. RAGE takes part in various physiological processes like cell growth and survival, apoptosis and regeneration. They serve as regulators of inflammatory reactions due to their ability to induce secretion of cytokines and chemokines. In addition, they facilitate elimination of apoptotic cells and mediate innate immune response. We discuss mechanisms of soluble RAGE production as well as the role of membrane and soluble forms of the receptor in cell signaling. Several endogenous ligands of RAGE are well-known: advanced glycation end products (AGE), amyloid-beta (Aβ), nuclear high mobility group box 1 proteins (HMGB1), and calcium-binding proteins S100A4, S100A8/A9, S100A12 and S100B. The review is focused on the mechanisms of the ligands production, their secretion from the cells of various origin, interaction with RAGE, and associated intracellular signal transduction pathways. Special attention is paid to the role of RAGE in pathogenesis of inflammation, particularly, in brain injury and neurodegeneration.

Key words: RAGE, ligands, neuroinflammation, signal transduction.

(For citation: Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Pozhilenkova E.A., Salmin V.V., Lopatina O.L., Fursov A.A., Lavrentiev P.V., Belova O.A., Salmina A.B. Ligands of RAGE-Proteins: Role in Intercellular Communication and Pathogenesis of Inflammation. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (6): 694–703. Doi: 10.15690/vramn566)

с поддержкой воспалительной реакции, приводящей к хронизации процесса, как это наблюдается при сахарном диабете. Дисрегуляция экспрессии RAGE отмечалась при воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания почек, атеросклероз или нейродегенерация [8, 9].

Особенности экспрессии мембранных и растворимых форм RAGE-белков в биологических тканях

Функция RAGE в контексте различных расстройств весьма разнообразна и вызывает непохожие клеточные ответы. Именно поэтому выяснение конкретной функции RAGE и его сигнальных путей в различных типах клеток представляет большой интерес.

В физиологических условиях низкий уровень экспрессии RAGE регистрируется во всех тканях, за исключением легких, в которых, напротив, он чрезвычайно высок [1]. RAGE экспрессируется в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках, мононуклеарных фагоцитах, Т и В лимфоцитах, фибробластах, перичитах, нейронах, кардиомиоцитах, гепатоцитах [1, 10, 11], на более высоком уровне — в процессе развития тканей, особенно в центральной нервной системе. В патологических условиях, например при сахарном диабете, хроническом воспалении или нейродегенеративных заболеваниях, экспрессия RAGE значительно возрастает в сосудистых сетях, гемопозитических компартментах или в ЦНС [12].

Экспрессия RAGE на мембранах клеток является объектом регуляции со стороны многочисленных факторов. Так, получены экспериментальные данные об увеличении экспрессии RAGE и эндогенного секреторного RAGE (esRAGE), а также о стимуляции отщепления sRAGE (растворимого фрагмента RAGE) от мембраносвязанного рецептора макрофагов под действием инсулина *in vitro* [13]. Кроме того, по последним данным, на экспрессию RAGE влияют некоторые микроРНК (miRNAs), регулирующие сигнальные пути с участием AGE/RAGE в условиях диабетических микро- и макрососудистых осложнений [14], а также природный фитоалексин ресвератрол, выделяемый некоторыми растениями и обладающий антидиабетическим (гипогликемическим) действием. Выявлено, что он участвует в снижении экспрессии RAGE и подавляет окислительный стресс [15].

Недавними исследованиями показано, что, как и многие другие рецепторы на мембранах клеток, RAGE обладают свойством кластеризации в составе липидных рафт. Так, регистрация RAGE с помощью вестерн-блоттинга показала сложную олигомеризацию RAGE в клетках меланомы MeJuSo: были обнаружены олигомеры с молекулярной массой около 200 кДа, в то время как молекулярная масса мономерного RAGE составляет 55–60 кДа [16]. Методом электрофореза установлено, что олигомеры массой 200 кДа образуются с помощью дисульфидных связей, при этом другие взаимодействия также важны для мультимеризации RAGE в клетках меланомы. Ингибиторами AGE-индуцированного транспорта RAGE в липидные рафты являются докозагексаеновая кислота (Docosahexaenoic Acid, DHA), предотвращающая диабетическую ретинопатию [17], а также низкомолекулярные фракции сои — антагонисты RAGE-сигнальных путей [18].

Время жизни RAGE на клеточной поверхности контролируется протеолитическим расщеплением. Металлопротеиназы ADAM10 и MMP9 расщепляют RAGE

с образованием растворимого фрагмента, получившего название sRAGE [19]. Сывороточный sRAGE может действовать как внеклеточный рецептор-ловушка (Decoy Receptor) для связывания различных лигандов. В противоположность самому RAGE, sRAGE ингибирует миграцию лейкоцитов, инактивирует продукты гликозилирования, тормозит развитие окислительного стресса и воспаления [20]. Было показано, что связывание одного из лигандов — HMGB1 (High Mobility Group Box 1) — с RAGE и последующая активация клеток приводят к снижению концентрации RAGE на поверхности клеток и в то же время к увеличению уровня sRAGE, который является мощным ингибитором RAGE-сигнальных путей, конкурируя за лиганды и препятствуя чрезмерной активации системы RAGE [21]. Установлено, что протеолитическое расщепление RAGE регулируется и другими факторами, например повышенной концентрацией внутриклеточного Ca^{2+} [22]. Растворимые sRAGE могут являться и результатом альтернативного сплайсинга — esRAGE (эндогенная секреторная форма). esRAGE связывает RAGE-лиганды и подавляет активацию RAGE-сигнальных путей в клетках различной природы.

Образование растворимых форм RAGE при патологических состояниях

Наиболее часто sRAGE и esRAGE рассматриваются в качестве маркеров воспаления. Кроме того, sRAGE позиционируется как биомаркер при остром респираторном дистресс-синдроме [23], при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите [24]. Выявлена связь между уровнем плазменного sRAGE в предоперационный период и восстановлением пациентов после операции на сердце [25]. Недавно установлено, что уровень esRAGE в сыворотке крови человека может служить новым маркером для диагностики заболеваний, связанных с нарушением экспрессии RAGE [26]. Показано, что уровень плазменного esRAGE может маркировать тяжесть патологического состояния при хронической обструктивной болезни легких [27], диабете 1-го типа [28], болезни Альцгеймера [29, 30]. Обратная зависимость между уровнем esRAGE и ранними изменениями в почках свидетельствует о потенциальной роли esRAGE в развитии диабетической нефропатии [28]. Пониженная экспрессия esRAGE во многих участках головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера свидетельствует о тесной связи между esRAGE и нейродегенерацией [29]. Участие esRAGE в патогенезе болезни Альцгеймера проявляется либо через взаимодействие мембраносвязанного RAGE (mRAGE) с β -амилоидным пептидом ($A\beta$), либо через ингибирование mRAGE-активированного сигнального пути. В недавних исследованиях показано, что в альтернативный сплайсинг mRAGE и esRAGE вовлечены гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин A1 (hnRNP A1) и трансформер 2 β -1 (Tra2 β -1). Предполагается, что нарушение метаболизма глюкозы в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера может увеличивать экспрессию белка сплайсинга hnRNP A1 и понижать экспрессию Tra2 β -1, что приводит к несбалансированной экспрессии mRAGE и esRAGE [30].

Существуют наблюдения, в которых показана взаимосвязь между уровнями экспрессии RAGE на клетках и циркулирующих растворимых форм трансмембранного гликопротеина. Например, у больных сахарным диабетом отмечается увеличение экспрессии RAGE, тогда как уровень сывороточных sRAGE и esRAGE понижается, что

свидетельствует об отсутствии связи между повышенным уровнем экспрессии RAGE и увеличением уровня sRAGE [31]. Кроме того, изменения уровней sRAGE и esRAGE отмечаются у людей, предрасположенных к диабету [32]. Имеются данные о значительном увеличении экспрессии RAGE и его лигандов в сердце крыс при ишемии. Предварительное введение крысам sRAGE — рецептора-ловушки для связывания с RAGE — уменьшает ишемические повреждения и усиливает функциональное восстановление миокарда. Уровень сывороточных sRAGE и esRAGE связан также с такими RAGE-ассоциированными заболеваниями, как атеросклероз [33], хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и идиопатическая легочная артериальная гипертензия [34].

Лиганды RAGE-белков: основные виды, особенности лигандрецепторных взаимодействий

RAGE имеет большое количество лигандов [35], поэтому не удивительно, что RAGE-опосредованные сигнальные пути отличаются сложностью и не имеют общей схемы клеточного ответа при активации RAGE. На RAGE-сопряженные сигнальные каскады влияет множество различных факторов: клеточный ответ, индуцированный взаимодействием с лигандом, зависит не только от природы последнего, но также от типа клеток, концентрации частиц, присутствия других лигандов, поверхностной концентрации RAGE, наличия акцепторных молекул, опосредующих сигнал, и от активированных в клетке сигнальных путей.

Общепризнанными лигандами RAGE являются AGEs, β -амилоид (Amyloid Beta, A β), ядерные негистоновые белки HMGB1, кальцийсвязывающие белки S100A4, S100A8/A9, S100A12 и S100B. К компонентам внутриклеточных сигнальных каскадов, активируемых при взаимодействии RAGE с каким-либо из перечисленных лигандов, относятся киназы AKT (Protein Kinase B; протеинкиназа B), GSK3 β (Glycogen Synthase Kinase 3 β ; киназа гликогенсинтазы 3 β), mDia1 (Mammalian Diaphanous 1 Protein; белок Diaphanous млекопитающих), p-c-Src (Phosphorylated Cellular Sarcoma Tyrosine Kinase; фосфорилированная форма Src-киназы), PI3K (Phosphatidylinositol 3-Kinase; фосфатидилинозитид-3-киназа), PKC (Protein Kinase C; протеинкиназа C), Rac (Rac GTPase; Rac ГТФаза), Ras (Rat Sarcoma GTPase; Ras ГТФаза), АФК (активные формы кислорода), ERK1/2 (Extracellular Signal-Regulated Kinase; киназа, регулируемая внеклеточными сигналами), JNK (c-Jun N-terminal Kinase; c-Jun киназа), MEK (Mitogen-Activated Protein Kinase; митогенактивируемая протеинкиназа), p38 (p38 MAP Kinase; p38 MAP-киназа), Egr-1 (Early Growth Response Protein 1; белок раннего ростового ответа 1), NF- κ B (Nuclear Factor κ B Transcription Factor; ядерный фактор «каппа-би»), STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3; транскрипционный фактор STAT3), ROCK (Rho-ассоциированная протеинкиназа) [1].

Предварительная сборка является ключевым процессом в активации RAGE его лигандами. Результаты различных исследований показали, что связывание с такими лигандами, как S100 белки, A β -олигомеры или AGE, стабилизирует рецепторные молекулы. Образование комплекса между лигандом и рецептором, вероятно, приводит к конформационным изменениям цитоплазматического домена, что инициирует сигнальный каскад. Установлено, что сборка RAGE-рецептора происходит

в отсутствие лигандов. Действительно, RAGE образует мультимеры в цитоплазматической мембране [36]. Анализ RAGE показал, что такие мультимеры содержат по меньшей мере четыре молекулы RAGE и могут формировать более крупные скопления в плазматической мембране [36].

Связывание лигандов с RAGE активирует несколько сигнальных путей, и в зависимости от лиганда, микроокружения и типа клеток клеточный ответ может быть разным. Во многих типах лейкоцитов передача сигналов через RAGE активирует провоспалительный фактор транскрипции NF- κ B. Интересно, что NF- κ B вызывает устойчивую экспрессию RAGE, поддерживая, таким образом, обратную связь в RAGE-сигнальном пути, что в свою очередь усиливает исходный сигнал и активирует клетки. Этот транскрипционный фактор стимулирует выработку провоспалительных молекул и развитие воспалительной реакции. Повреждение тканей и активация клеток при воспалительной реакции опосредует высвобождение дополнительных лигандов RAGE (например, HMGB1), которые приводят к RAGE-опосредованному синтезу *de novo* NF- κ B p65 мРНК и белка, обеспечивающих высокий уровень активности NF- κ B [1]. Такие высокие уровни NF- κ B наблюдались, например, на мышинной модели воспаления кишечника, при которой AGEs вызывали RAGE-опосредованные патологические реакции.

Интернализация RAGE после запуска каскада реакций сигнальной трансдукции является важным механизмом регуляции уровня экспрессии и чувствительности клеток к действию лигандов RAGE. Действительно, в то время как в клетках N2a, экспрессирующих на плазматической мембране RAGE, отмечалось усиление фосфорилирования ERK1/2 и связывание NF- κ B ДНК под действием AGEs, предварительная инкубация клеток с дансилкадаверином или оксидом фениларсина, являющихся ингибиторами интернализации рецепторов, подавляла активацию ERKs и другие внутриклеточные реакции, опосредованные AGEs [37]. Эти результаты позволяют предполагать, что интернализация играет ключевую роль в передаче сигналов, опосредованных RAGE.

Источники и биологические эффекты основных лигандов RAGE в норме и при патологии

AGEs. Первыми идентифицированными лигандами RAGE были AGEs, которые образуются вследствие неспецифической, неферментативной реакции белков, пептидов или липидов с сахарами. Эти первичные продукты в дальнейшем окисляются и подвергаются поперечной сшивке с образованием различных молекул. AGEs накапливаются у пожилых лиц, больных сахарным диабетом, в очагах хронического воспаления, при тяжелых метаболических нарушениях.

Известно, что развитию хронического воспаления при диабете способствуют процессы клеточной гибели, провоцирующие высвобождение во внеклеточное пространство молекул, способствующих формированию инфламماسом в эффекторных клетках, продукции провоспалительных цитокинов, развитию инсулинорезистентности. Таким образом, накопление AGEs в очагах такого хронического воспаления способствует развитию окислительного стресса, активации лейкоцитов. В этом контексте не удивительно, что накопление AGEs напрямую связано с эндотелиальной дисфункцией при сахарном диабете, что лежит в основе развития микро- и макроангиопатий [38]. С возрастом в организме (прежде всего, в крови и стен-

ках сосудов) также происходит постепенное увеличение содержания AGEs, что позволяет рассматривать данные молекулы в качестве потенциальных биомаркеров старения [39]. Накопление AGEs в стенке кровеносного сосуда и миокарде вызывает образование поперечных сшивок между молекулами коллагена, что приводит к потере коллагеном эластичности и, как следствие, уменьшению упругости сосудов и сердца у больных диабетом и пожилых людей [40]. Поскольку AGEs являются триггерами воспаления (активируют клетки, стимулируя образование провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода [41]), они актуальны в патогенезе многих заболеваний, таких как сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, катаракта, рак [41, 42], при которых развитие хронического воспалительного процесса и окислительного стресса является важным механизмом их прогрессии.

Накопление AGEs стимулирует экспрессию RAGE и приводит к увеличению циркулирующих в крови растворимой изоформы рецептора, не содержащей трансмембранный домен, и внеклеточного домена RAGE. Увеличение содержания этих молекул в крови связано с активацией воспалительных и деструктивных процессов в сосудах и миокарде, что способствует развитию сердечно-сосудистой патологии и ускоряет старение [43].

S100. Другая большая группа лигандов RAGE представлена семейством S100, которое принадлежит к классу DAMPs (Damage-Associated Molecular Pattern Molecules) — молекулярных структур, ассоциированных с повреждением [44]. DAMPs высвобождаются из поврежденных тканей или секретируются клетками в межклеточное пространство, где они выступают в роли модуляторов иммунного ответа, стимулируя образование в клетках инфламماسом — молекулярных машин, осуществляющих процессинг некоторых цитокинов.

Белки семейства S100 — небольшие димерные кальцийсвязывающие белки с молекулярной массой около 10,5 кДа. К настоящему времени идентифицировано по крайней мере 25 представителей этого семейства: S100A1–S100A18, trichohylin, filлагрин, репетин, S100B, S100G, S100P, S100Z. Первыми из этого семейства были описаны S100A1 ($\alpha\alpha$) и S100B ($\beta\beta$), которые были изолированы В.В. Моого из мозга быка как фракция глиальных белков. Белки S100 составляют самую большую подгруппу так называемых EF-hand кальцийсвязывающих белков, к которым относятся также кальмодулин и тропонин С. Название S100 было дано по растворимости (Solubility) в насыщенном сульфате аммония. Белки S100 могут формировать как гомо-, так и гетеродимеры; помимо Ca^{2+} , связывать также Zn^{2+} и Cu^{2+} . Захват ионов меняет пространственную организацию S100 и обеспечивает возможность связи с различными белками-мишенями их биологического действия (документировано более 90 потенциальных белков-мишеней) [45].

Белок S100 экспрессируется преимущественно в астроцитах (85–90% общего содержания в нервной ткани). В олигодендроцитах его содержание невелико, в нейронах обнаружено не более 10–15%. Установлена его преимущественно внутриклеточная локализация. Основная масса белка (до 85%) сосредоточена в цитоплазме клеток, до 15% — в мембранных структурах: в ядерной и цитоплазматической мембранах. Период полужизни S100, по различным данным, составляет от 1 до 6 ч.

Благодаря способности к регуляции активности целого ряда клеточных белков представители данного белкового семейства вовлечены в различные процессы: сокращение, подвижность, пролиферация и дифференцировка клеток, регуляция клеточного цикла, транскрипция, за-

щита от повреждения клетки кислородными радикалами, участие в построении клеточных мембран и цитоскелета, фосфорилирование белков, секреция, кальциевый гомеостаз, трансдукция сигналов [45, 46]. Биологические эффекты протеина S100 проявляются в стимулировании роста, пролиферации и миграции клеток, ингибировании в физиологических условиях апоптоза, активации астроцитов при повреждении головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях [46], что может играть важную роль при репаративных процессах. Таким образом, протеин способствует выживанию клеток в стрессовых условиях и противодействует эффектам нейротоксинов, что может быть важным в течение начальных стадий острых патологических процессов в головном мозге [47].

Помимо этого, для ряда членов белкового семейства описаны и иные эффекты. Многие исследования показали, что белки S100 оказывают воздействие на эффекторные клетки воспаления, иммунной системы, эндо- и эпителиальные клетки, действуя аналогично цитокинам и приводя к развитию локального воспалительного ответа [45]. Недавно найден новый механизм, посредством которого происходит активация NK-клеток через S100A8/A9-RAGE-сигнальный путь и который поможет по-новому взглянуть на взаимосвязь *in vivo* между воспалением и естественным иммунитетом [48].

Биологические эффекты S100 зависят от его концентрации, типа клеток-эффекторов и клеточного микроокружения. Оказывая трофическое воздействие на нейроны в наномолярных концентрациях, белок становится нейротоксичным при аккумуляции его в экстрацеллюлярном пространстве и достижении микромолярных концентраций, индуцируя как апоптоз, так и некроз клеток [49]. В основе последнего эффекта лежит способность S100B как самостоятельно индуцировать секрецию провоспалительных цитокинов, активность синтазы оксида азота iNOS [49], так и усиливать другие сигналы, направленные на нейроны и глиальные клетки. Так, S100B способен усиливать экспрессию интерлейкинов (Interleukin, IL) 1 и 6 [50] в микроглии и нейронах, что может приводить к патологическим изменениям свойств нейронов, в частности к гиперфосфорилированию τ -протеина, снижению уровня некоторых синаптических белков и увеличению синтеза и активности ацетилхолинэстеразы. Кроме того, в высоких концентрациях S100 способен стимулировать высвобождение NO микроглией, что способствует проявлению ее цитотоксического потенциала [51].

Клинический интерес к S100 связан с возможным применением его как маркера повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме [47], субарахноидальных кровоизлияниях, инсультах и иных неврологических расстройствах, а также как маркера меланомы [46]. В целом, имеющиеся многочисленные данные позволяют использовать белок S100 в качестве маркера повреждения головного мозга при нарушениях мозгового кровообращения [45–47]. Так, при раннем определении концентрации белка S100 можно оценить степень повреждения головного мозга: исследования выявили прямую корреляционную связь между сывороточным уровнем S100 и тяжестью неврологических нарушений [47].

Повышение уровня белка S100 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости при нарушениях мозгового кровообращения обусловлено активацией микроглии. В ранней фазе инсульта микроглиальные клетки в зоне, окружающей очаг повреждения, экспрессируют белки семейства S100 и активно пролиферируют, причем белки экспрессируются в течение не более 3 дней после острой ишемии. Это говорит о том, что активация постоянной

популяции микроглии является ранним ответом мозговой ткани на ишемию и может быть использована как ранний маркер ее повреждения.

Установлено, что S100-RAGE-взаимодействие играет важную роль в патогенезе опухолевой прогрессии. Различные формы рака характеризуются выраженным изменением продукции S100: так, повышенная секреция S100B коррелирует со злокачественной меланомой, S100 — с прогрессией опухоли, стадией заболевания и может использоваться в целях прогноза, выявления рецидивов и метастазов. Активация RAGE за счет взаимодействия с S100B повышает клеточную выживаемость посредством модуляции экспрессии антиапоптотического фактора Bcl-2 [52].

Как значимый маркер воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца проявил себя и белок нейтрофилов s100A12, связывающий RAGE (EN-RAGE) [53].

Важно отметить, что значительное повышение синтеза S100B отмечается при болезни Альцгеймера, когда содержание белка в ткани достигает микромолярных концентраций [54]. Длительное увеличение уровня S100B в мозге ведет к усилению экспрессии предшественника β -амилоидного пептида (APP) [55]. S100B также может стимулировать активацию глии, что приводит к нейровоспалению и нейрональной дисфункции [56]. Полагают, что S100B индуцирует дистрофические изменения в аксонах и способствует росту дистрофичных аксонов, гиперэкспрессирующих APP при болезни Альцгеймера.

При болезни Альцгеймера отмечается параллельная гиперэкспрессия S100B и провоспалительного цитокина IL 1 [57], что играет важную роль в патогенезе заболевания. S100B индуцирует также экспрессию IL 6 в нейронах и смешанной нейрон-астроцитарной культуре [57]. IL 6, в свою очередь, может индуцировать каскад нейродегенеративных изменений при болезни Альцгеймера. Таким образом, индуцируемая S100B экспрессия IL 6 может быть важной патогенетической связью в нейрон-глиальных взаимодействиях, которые способствуют прогрессированию нейродегенерации. Кроме того, при болезни Альцгеймера S100B вызывает увеличение концентрации свободного кальция в нейронах, повышает тканевую уровень NO. Эти повреждения, в свою очередь, запускают механизм обратной связи для дальнейшей активации микроглии, гиперэкспрессии IL 1, чтобы поддержать иммунологический процесс и способствовать нарастанию альтерации [57].

Экспрессия S100B отличается на разных стадиях заболевания: на ранних этапах, при более активном образовании бляшек, обнаруживаются более высокие концентрации S100B в крови и ликворе, тогда как в терминальной стадии отмечается их нормализация и даже снижение. Кроме того, по мере увеличения тяжести деменции концентрация антител к S100B приближается к контролю, что свидетельствует об истощении механизмов иммунотекции [58].

HMGB1. Еще один лиганд RAGE — протеин HMGB1 (амфотерин) — негистоновый хромосомный высококонсервативный белок с молекулярной массой 30 кДа, присутствующий почти во всех типах клеток. Как ядерный белок HMGB1 стабилизирует нуклеосомы и взаимодействует с ДНК, изменяя ДНК-сегмент, с которым связывается, тем самым облегчая транскрипцию генов [59]. Во время апоптоза связывание HMGB1 с хроматином предотвращает выброс нуклеиновых кислот клеток в окружающую ткань. При некрозе комплексы HMGB1 и хроматина попадают во внеклеточное пространство и действуют как сигналы опасности, стимулируя репара-

цию ткани. Таким образом, HMGB1 является ядерной сигнальной молекулой тревоги (алармин), пассивный выход которой происходит в индуцирующих воспалении некротических клетках [60].

HMGB1 — поздний медиатор в процессе воспаления, так как он появляется во внеклеточном пространстве через 8–12 ч после инициации макрофагального ответа на провоспалительные стимулы. Во внеклеточном пространстве HMGB1 действует как цитокин через RAGE или Toll-подобные рецепторы 2 и 4 (Toll-Like Receptors, TLR—) и имеет аналогичный цитокинам TNF α и IL 6 провоспалительный эффект [60, 61]. После связывания с RAGE или TLR4 HMGB1 активирует клетки сосудистого эндотелия и макрофаги/моноциты, которые начинают экспрессировать провоспалительные цитокины, хемокины и молекулы адгезии. Находясь во внеклеточном пространстве, он является сильным провоспалительным медиатором при эндотоксемии, артритах и сепсисе [62]. Кроме того, HMGB1 может секретироваться стимулированными макрофагами и моноцитами. HMGB1 опосредует летальное действие эндотоксина, цитокинов, индуцирующих повреждение легких, вовлечен в индукцию артритов, активацию макрофагов, хемотаксис гладкомышечных клеток, поддерживает воспаление при диабете 2-го типа и аутоиммунных заболеваниях [61]. Как медиатор воспаления HMGB1 способствует прогрессии атеросклеротических поражений и развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Концентрация HMGB1 в крови увеличивается при многих заболеваниях, включая сепсис, ревматоидный артрит, острый респираторный дистресс-синдром, вызванный гиперсекрецией провоспалительных цитокинов, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и ишемию сердца [63].

HMGB1 состоит из трех различных доменов: двух гомологичных ДНК-связывающих последовательностей, названных box A и box B, и отрицательно заряженного C-концевого участка [59, 64]. Домен box B ответственен за функцию молекулы как провоспалительного цитокина, тогда как box A обладает противовоспалительной активностью. Введение мышам высокоочищенного препарата домена box A или антител к HMGB1 спасало их от летального исхода при сепсисе. Это подтверждает важную роль HMGB1 в качестве медиатора летального системного воспаления.

До сих пор не ясно, какие факторы поддерживают регуляторную функцию HMGB1. Установлено, что иммунотенная активность HMGB1 регулируется сигнальными путями с участием инфламасом [65].

Кроме того, HMGB1 чувствителен к обработке каспазой-1, что приводит к образованию фрагмента в его N-терминальном ДНК-связывающем домене (A-box), который передает сигналы через RAGE и изменяет апоптоз индуцированную иммунологическую толерантность. На мышинной модели сепсиса показано, что толерантность к вторичной инфекции и связанная с ней смертность были блокированы активной иммунизацией путем обработки дендритных клеток HMGB1 или фрагментом A-box. Эти данные демонстрируют связь между каспазой-1 и HMGB1, что имеет возможное терапевтическое значение при инфекционных и воспалительных заболеваниях [66].

A β . В качестве лиганда RAGE выступает β -амилоид (A β). A β — пептид, содержащий от 36 до 43 аминокислот, который образуется в нейронах путем последовательного протеолиза белка APP (Amyloid Precursor Protein) с помощью ферментов β - и γ -секретаз [67]. Это главный компонент сенильных, или амилоидных, бляшек — одного

из ключевых нейроморфологических признаков болезни Альцгеймера.

Известно, что Аβ аккумулируется в тканях мозга, образуя три класса скоплений: фибриллярные, префибриллярные и кольцеобразные протофибриллы. Превращение Аβ в фибриллярную форму значительно увеличивает связывание со специфическими нейрональными мембранными белками, включая амилоидный белок-предшественник (APP). Фибриллярный Аβ в наномолярных концентрациях связывается с APP на мембране корковых нейронов. Снижение чувствительности к нейротоксическому действию Аβ культивируемых нейронов, не экспрессирующих APP, позволяет предположить, что нейротоксичность Аβ связана с APP.

На разных моделях *in vitro* и *in vivo* показано, что растворимые олигомеры Аβ обладают широким спектром действия на клетки. Механизмы токсического действия олигомеров различных форм Аβ схожи, однако наиболее тяжелые последствия у клеток наблюдаются при воздействии олигомеров Аβ с пептидной цепочкой длиной в 42 аминокислоты (Аβ42). Для многих типов клеток общей

реакцией на действие Аβ42 являются окислительный стресс, перестройка цитоскелета и нарушение гомеостаза кальция [68]. Все эти процессы зависят от каскада сигналов, запускаемых Аβ42, и являются ключевыми механизмами развития апоптоза или некроза.

Интересно, что Аβ, наряду с токсическими свойствами, также обладает физиологической активностью, которая не ассоциирована с нейродегенерацией или развитием деменции. Так, например, в наномолярных концентрациях он участвует в регуляции транспорта холестерина, является транскрипционным фактором, может служить протектором при окислительном стрессе [69, 70]. Однако, как уже было отмечено выше, в литературе доминируют данные о токсических свойствах этого пептида: увеличение в клетках-мишенях концентрации внутриклеточного кальция, активация комплемента, индукция апоптоза и нарушение работы ионных каналов, генерация активных форм кислорода, стимулирование секреции цитокинов, индукция фосфорилирования τ-белка, модуляция путей сигнальной трансдукции, активация RAGE, нарушение функций синапсов, связывание с APP, митохондриальная

Таблица. Лиганды RAGE-рецепторов и их биологические эффекты

Наименование лиганда RAGE	Экспрессирующие клетки или механизм появления лиганда во внеклеточном пространстве	Биологические эффекты	Источник
AGEs	Неспецифическая, неферментативная реакция белков, пептидов или липидов с сахарами	Дисфункция сосудов (образование поперечных сшивок между молекулами коллагена, уменьшение упругости сосудов), триггеры воспаления (стимуляция образования провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода)	[38–43]
S100	Астроциты, олигодендроциты, нейроны	Стимулирование роста, пролиферации и миграции клеток, регуляция клеточного цикла, транскрипция, защита от повреждения клетки кислородными радикалами, участие в построении клеточных мембран и цитоскелета, фосфорилирование, трансдукция сигналов, ингибирование в физиологических условиях апоптоза, активация глии, развитие локального воспалительного ответа (индукция провоспалительных цитокинов, ферментов оксидативного стресса), активация NK-клеток, индукция дистрофических изменений в аксонах, нарушение кальциевого гомеостаза	[44–58]
HMGB1	Почти все типы клеток	Стабилизация нуклеосом, транскрипция генов, роль ядерной сигнальной молекулы повреждения клетки, провоспалительного медиатора (аналогичный цитокинам TNF α и IL 6 эффект), иммуногенная активность	[59–66]
Аβ	Образуется в нейронах путем последовательного протеолиза белка APP с помощью ферментов β- и γ-секретаз	Активация протеинкиназ, активация комплемента, перестройка цитоскелета, нарушение гомеостаза кальция, индукция апоптоза и формирование ионных каналов, генерация активных форм кислорода, стимулирование секреции цитокинов, индукция фосфорилирования τ-белка, модуляция путей сигнальной трансдукции, нарушение функций синапсов, связывание с APP, митохондриальная дисфункция, нарушение эндоцитоза, изменение потенциала мембраны, в нано- и пикомолярных концентрациях: регуляция транспорта холестерина, транскрипционный фактор, протектор при окислительном стрессе	[67–76]
ДНК	Высвобождается из всех типов клеток при их альтерации	Усиление связывания HMGB1 с RAGE, взаимодействие с димерами внеклеточных доменов RAGE и образование рецепторных комплексов более высокого порядка	[77–79]
Лизофосфатидная кислота	Высвобождается из клеток за счет действия фосфолипазы А	Регуляция клеточной пролиферации и миграции, влияние на развитие мозга	[80]

дисфункция, нарушение эндоцитоза, изменение потенциала мембраны и др. [71, 72].

Аβ-пептиды могут активировать различные пути сигнальной трансдукции. Основными сигнальными звеньями в цепи амилоидного каскада между внеклеточным RAGE-стимулом и терминальным внутриклеточным ответом являются митогенактивируемые протеинкиназы (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK) [73, 74]. Конечным результатом активации протеинкиназ являются сборка НАДФН-оксидазы и генерация активных форм кислорода, перестройка цитоскелета, окислительный стресс, активация транскрипционных факторов (NF-κB, CREB, SP1), продукция провоспалительных факторов, что является предполагаемым механизмом, лежащим в основе нейродегенеративного процесса при болезни Альцгеймера [75]. Функционируя как участок связывания β-амилоидного пептида на клеточной поверхности и как транспортер данного пептида из внеклеточной среды в цитоплазму клетки, RAGE опосредует нарушения фосфорилирования MAPK [75]. Кроме того, недавние исследования показали, что при взаимодействии RAGE с Аβ запускается каскад необратимых событий, которые индуцируют альтерацию эндотелиоцитов, приводящую к дисфункции гематоэнцефалического барьера и многократно ухудшают процессы клиренса Аβ [73]. Образование комплекса β-амилоид–RAGE усиливает стресс нейронов и дальнейшее накопление β-амилоида, что приводит к ухудшению памяти и обучаемости [76].

Альтернативные лиганды. Помимо основных перечисленных выше, в качестве лиганда RAGE рассматривается также ДНК [77]. Так, метилированная ДНК усиливает связывание HMGB1 с RAGE [78], что может играть определенную роль в распознавании патогенных факторов. Было показано, что RAGE стимулирует поглощение ДНК ядрышками и снижает порог иммунологического распознавания для активации TLR 9 — основного ДНК-распознающего трансмембранного сигнального рецептора. Структурный анализ комплексов RAGE–ДНК показал, что ДНК взаимодействует с димерами внеклеточных доменов RAGE и может вызывать образование рецепторных комплексов более высокого порядка. Кроме того, последние исследования показали, что у RAGE-нокаутных мышей отсутствовала

типичная воспалительная реакция на ДНК в легких, что свидетельствует о важности наличия RAGE для распознавания нуклеиновых кислот *in vivo* [79]. Совсем недавно было показано, что RAGE также действует как рецептор для лизофосфатидной кислоты, опосредующей клеточную пролиферацию и миграцию [80].

Основные данные о лигандах RAGE суммированы в табл.

Заключение

Влияние RAGE на биологическую активность клеток осуществляется через множество сигнальных каскадов с участием эндогенных лигандов. Высвобождение лигандов RAGE из активированных или поврежденных клеток играет важную роль в регуляции пролиферации, дифференцировки, апоптоза. Весомое значение эти эффекты приобретают в развитии воспаления, в частности в нервной системе, что ассоциировано с нарушением нейрон-астроглиальных взаимодействий, активацией клеток микроглии, развитием окислительного стресса. Ввиду заметной роли лигандов RAGE и самих RAGE в патогенезе различных хронических заболеваний и старении данные молекулы являются приоритетными мишенями для модулирующего действия различных терапевтических агентов. Знание сигнальных путей и способов регуляции открывает ряд возможностей для терапевтического вмешательства в RAGE-опосредованные заболевания.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-1172.2014.7).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Kierdorf K, Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *J Leukoc Biol.* 2013;94(1):55–68. doi: 10.1189/jlb.1012519
- Borsi V, Cerofolini L, Fragai M, Luchinat C. NMR characterization of the C-terminal tail of full length RAGE in a membrane mimicking environment. *J Biomol NMR.* 2012;54(3):285–290. doi: 10.1007/s10858-012-9671-0
- Xie J, Mendez JD, Mendez-Valenzuela V, Aguilar-Hernandez MM. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Cell Signal.* 2013;25(11):2185–2197. doi: 10.1016/j.celsig.2013.06.013
- Koch M, Chitayat S, Dattilo BM, Schiefner A, Diez J, Chazin WJ, Fritz G. Structural basis for ligand recognition and activation of RAGE. *Structure.* 2010;18(10):1342–1352. doi: 10.1016/j.str.2010.05.017
- Stogsdill JA, Stogsdill MP, Porter JL, Hancock JM, Robinson AB, Reynolds PR. Embryonic overexpression of receptors for advanced glycation end products by alveolar epithelium induces an imbalance between proliferation and apoptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;47(1):60–66. doi: 10.1165/rcmb.2011-0385OC
- Rojas A, Figueroa H, Morales E. Fueling inflammation at tumor microenvironment: the role of multiligand RAGE axis. *Carcinogenesis.* 2010;31:334–341. doi: 10.1093/carcin/bgp322
- Bierhaus A, Nawroth PP. Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus and its complications. *Diabetologia.* 2009;52(11):2251–2263. doi: 10.1007/s00125-009-1458-9
- Harja E, Bu DX, Hudson BI, Chang JS, Shen X, Hallam K, Kalea AZ, Lu Y, Rosario RH, Oruganti S, Nikolla Z, Belov D, Lalla E, Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Vascular and inflammatory stresses mediate atherosclerosis via RAGE and its ligands in apoE^{-/-} mice. *J Clin Invest.* 2008;118(1):183–194. doi: 10.1172/JCI32703
- Fang F, Lue LF, Yan S, Xu H, Luddy JS, Chen D, Walker DG, Stern DM, Schmidt AM, Chen JX, Yan SS. RAGE dependent signaling in microglia contributes to neuroinflammation, Aβ accumulation, and impaired learning/memory in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2010; 24 (4): 1043-1055. doi: 10.1096/fj.09-139634

10. Akirav EM, Preston-Hurlburt P, Garyu J, Henegariu O, Clynes R, Schmidt AM, Herold KC. RAGE expression in human T cells: a link between environmental factors and adaptive immune responses. *PLoS One*. 2012;7:e34698. doi: 10.1371/journal.pone.0034698
11. Sparvero LJ, Asafu-Adjei D, Kang R, Tang D, Amin N, Im J, Rutledge R, Lin B, Amoscato AA, Zeh HJ, Lotze MT. RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. *J Transl Med*. 2009;17:7–17. doi: 10.1186/1479-5876-7-17
12. Chuah YK, Basir R, Talib H, Tie TH, Nordin N. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *Int J Inflamm*. 2013;2013:403460. doi: 10.1155/2013/403460
13. Lam JK, Wang Y, Shiu SW, Wong Y, Betteridge DJ, Tan KC. Effect of insulin on the soluble receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Diabet Med*. 2013;30(6):702–709. doi: 10.1111/dme.12166
14. Piperi C, Goumenos A, Adamopoulos C, Papavassiliou AG. AGE/RAGE signalling regulation by miRNAs: associations with diabetic complications and therapeutic potential. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;60:197–201. doi: 10.1016/j.biocel.2015.01.009
15. Moridi H, Karimi J, Sheikh N, Goodarzi MT, Saidijam M, Yadegarazari R, Khazaei M, Khodadadi I, Tavilani H, Piri H, Asadi S, Zarei S, Rezaei A. Resveratrol dependent down-regulation of receptor for advanced glycation end products and oxidative stress in kidney of rats with diabetes. *Int J Endocrinol Metab*. 2015;13(2):e23542. doi: 10.5812/ijem.23542
16. Popa I, Ganea E, Petrescu SM. Expression and subcellular localization of RAGE in melanoma cells. *Biochem Cell Biol*. 2014;92(2):127–136. doi: 10.1139/bcb-2013-0064
17. Wang L, Chen K, Liu K, Zhou Y, Zhang T, Wang B, Mi M. DHA inhibited AGEs-induced retinal microglia activation via suppression of the PPAR γ /NF κ B pathway and reduction of signal transducers in the AGEs/RAGE axis recruitment into lipid rafts. *Neurochem Res*. 2015;40(4):713–722. doi: 10.1007/s11064-015-1517-1
18. Munesue S, Yamamoto Y, Urushihara R, Inomata K, Saito H, Motoyoshi S, Watanabe T, Yonekura H, Yamamoto H. Low molecular weight fractions of Japanese soy sauce act as a RAGE antagonist via inhibition of RAGE trafficking to lipid rafts. *Food Funct*. 2013;4(12):1835–1842. doi: 10.1039/c2fo30359k
19. Zhang L, Bukulin M, Kojro E, Roth A, Metz VV, Fahrenholz F, Nawroth PP, Bierhaus A, Postina R. Receptor for advanced glycation end products is subjected to protein ectodomain shedding by metalloproteinases. *J Biol Chem*. 2008;283:35507–35516. doi: 10.1074/jbc.M806948200
20. Wang Y, Wang H, Piper MG, McMaken S, Mo X, Opalek J, Schmidt AM, Marsh CB. sRAGE induces human monocyte survival and differentiation. *J Immunol*. 2010;185(3):1822–1835. doi: 10.4049/jimmunol.0903398
21. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Soluble RAGE: therapy and biomarker in unraveling the RAGE axis in chronic disease and aging. *Biochem Pharmacol*. 2010;79(10):1379–1386. doi: 10.1016/j.bcp.2010.01.013
22. Galichet A, Weibel M, Heizmann CW. Calcium regulated intramembrane proteolysis of the RAGE receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;370(1):1–5. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.02.163
23. Jabaudon M, Futier E, Roszyk L, Chalus E, Guerin R, Petit A, Mrozek S, Perbet S, Cavot-Constantin S, Chartier C, Sapin V, Bazin JE, Constantin JM. Soluble form of the receptor for advanced glycation end products is a marker of acute lung injury but not of severe sepsis in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011;39(3):480–488. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206b3ca
24. Ciccocioppo R, Imbesi V, Betti E, Boccaccio V, Kruzliak P, Cange mi GC, Maffè GC, Vanoli A, Merante S, De Amici M, Falcone C, Klersy C, Corazza GR. The circulating level of soluble receptor for advanced glycation end products displays different patterns in ulcerative colitis and Crohn's disease: a cross sectional study. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2327–2337. doi: 10.1007/s10620-015-3619-7. doi: 10.1007/s10620-015-3619-7
25. Creagh-Brown BC, Quinlan GJ, Hector LR, Evans TW, Burke-Gaffney A. Association between preoperative plasma sRAGE levels and recovery from cardiac surgery. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:496031. doi: 10.1155/2013/496031
26. Kalea AZ, Schmidt AM, Hudson BI. Alternative splicing of RAGE: roles in biology and disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011;16:2756–2770. doi: 10.2741/3884
27. Gopal P, Reynaert NL, Scheijen JL, Schalkwijk CG, Franssen FM, Wouters EF, Rutten EP. Association of plasma sRAGE, but not esRAGE with lung function impairment in COPD. *Respir Res*. 2014;15:24. doi: 10.1186/1465-9921-15-24
28. Giannini C, D'Adamo E, de Georgis T, Chiavaroli V, Verrotti A, Chiarelli F, Mohn A. The possible role of esRAGE and sRAGE in the natural history of diabetic nephropathy in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(2):269–275. doi: 10.1007/s00467-011-1988-5
29. Zhu H, Ding Q. Lower expression level of two RAGE alternative splicing isoforms in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2015;597:66–70. doi: 10.1016/j.neulet.2015.04.032
30. Liu XY, Li HL, Su JB, Ding FH, Zhao JJ, Chai F, Li YX, Cui SC, Sun FY, Wu ZY, Xu P, Chen XH. Regulation of RAGE splicing by hnRNP A1 and Tra2 β -1 and its potential role in AD pathogenesis. *J Neurochem*. 2015;133(2):187–198. doi: 10.1111/jnc.13069
31. Tam XH, Shiu SW, Leng L, Bucala R, Betteridge DJ, Tan KC. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end-products is associated with low circulating soluble isoforms of the receptor in Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(2):81–89. doi: 10.1042/CS20100256
32. Huang M, Que Y, Shen X. Correlation of the plasma levels of soluble RAGE and endogenous secretory RAGE with oxidative stress in pre-diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2015;29(3):422–426. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.12.007
33. Moriya S, Yamazaki M, Murakami H, Maruyama K, Uchiyama S. Two soluble isoforms of receptors for advanced glycation end products (RAGE) in carotid atherosclerosis: the difference of soluble and endogenous secretory RAGE. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(10):2540–2546. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.037
34. Moser B, Megerle A, Bekos C, Janik S, Szerafin T, Birner P, Schiefer AI, Mildner M, Lang I, Skoro-Sajer N, Sadushi-Kolici R, Taghavi S, Klepetko W, Ankersmit HJ. Local and systemic RAGE axis changes in pulmonary hypertension: CTEPH and iPAH. *PLoS One*. 2014;9(9):e106440. doi: 10.1371/journal.pone.0106440
35. Fritz G. RAGE: a single receptor fits multiple ligands. *Trends Biochem Sci*. 2011;36(12):625–632. doi: 10.1016/j.tibs.2011.08.008
36. Xie J, Reverdatto S, Frolov A, Hoffmann R, Burz DS, Shekhtman A. Structural basis for pattern recognition by the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *J Biol Chem*. 2008;283:27255–27269. doi: 10.1074/jbc.M801622200
37. Sevillano N, Girón MD, Salido M, Vergas AM, Vilches J, Salto R. Internalization of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) is required to mediate intracellular responses. *J Biochem*. 2009;145(1):21–30. doi: 10.1093/jb/mvn137
38. Ahmed N. Advanced glycation endproducts – role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67(1):3–21. doi: 10.1016/j.diabetes.2004.09.004
39. Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:1–21. doi: 10.1210/rp.56.1.1
40. Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and receptor for AGEs (RAGE) in vascular damage in diabetes. *Exp Gerontol*. 2011;46(4):217–224. doi: 10.1016/j.exger.2010.11.007
41. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. RAGE: therapeutic target and biomarker of the inflammatory response – the evidence mounts. *J Leukoc Biol*. 2009;86(3):505–512. doi: 10.1189/jlb.0409230
42. Sharaf H, Matou-Nasri S, Wang Q, Rabhan Z, Al-Eidi H, AlAbdulrahman A, Ahmed N. Advanced glycation endproducts increase

- proliferation, migration and invasion of the breast cancer cell line MDA-MB-231. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(3):429–441. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.12.009
43. Yan SF, D'Agati V, Schmidt AM, Ramasamy R. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): a formidable force in the pathogenesis of the cardiovascular complications of diabetes & aging. *Curr Mol Med*. 2007;7(8):699–710. doi: 10.2174/156652407783220732
 44. Leclerc E, Fritz G, Vetter SW, Heizmann CW. Binding of S100 proteins to RAGE: an update. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(6):993–1007. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.11.016
 45. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, Gezy CL. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med*. 2013;13(1):24–57. doi: 10.2174/156652413804486214
 46. Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia*. 2008;12(4):198–204.
 47. Ohrt-Nissen S, Friis-Hansen L, Dahl B, Stensballe J, Romner B, Rasmussen LS. How does extracerebral trauma affect the clinical value of S100B measurements? *Emerg Med J*. 2011;28(11):941–944. doi: 10.1136/emj.2010.091363
 48. Narumi K, Miyakawa R, Ueda R, Hashimoto H, Yamamoto Y, Yoshida T, Aoki K. Proinflammatory Proteins S100A8/S100A9 activate NK cells via interaction with RAGE. *J Immunol*. 2015;194(11):5539–5548. doi: 10.4049/jimmunol.1402301
 49. Lam AGM, Koppal T, Akama KT, Guo L, Craft JM, Samy B, Schavocky JP, Watterson DM, Van Eldik LJ. Mechanism of glial activation by S100B: involvement of the transcription factor NF- κ B. *Neurobiol Aging*. 2001;22(5):765–772. doi: 10.1016/S0197-4580(01)00233-0
 50. Pizza O, Leggiero E, De Benedictis G, Pastore L, Salvatore F, Tufano R, De Robertis E. S100B induces the release of pro-inflammatory cytokines in alveolar type I-like cells. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(2):383–391.
 51. Turco F, Sarnelli G, Cirillo C, Palumbo I, De Giorgi F, D'Alessandro A, Cammarota M, Giuliano M, Cuomo R. Enteroglial derived S100B protein integrates bacteria induced Toll-like receptor signalling in human enteric glial cells. *Gut*. 2014;63(1):105–115. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302090
 52. Chen H, Xu C, Jin Q, Liu Z. S100 protein family in human cancer. *Am J Cancer Res*. 2014;4(2):89–115.
 53. Lighthart S, Sedaghat S, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, Dehghan A. EN-RAGE: a novel inflammatory marker for incident coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(12):2695–2699. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304306
 54. Leclerc E, Sturchler E, Vetter SW. The S100B/RAGE axis in Alzheimer's disease. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2010;2010:539581. doi: 10.1155/2010/539581
 55. Anderson PJ, Watts HR, Jen S, Gentleman SM, Moncaster JA, Walsh DT, Jen LS. Differential effects of interleukin-1beta and S100B on amyloid precursor protein in rat retinal neurons. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:235–242. doi: 10.2147/OPTH.S2684
 56. Sathe K, Maetzler W, Lang JD, Mounsey RB, Fleckenstein C, Martin HL, Schulte C, Mustafa S, Synofzik M, Vukovic Z, Itohara S, Berg D, Teismann P. S100B is increased in Parkinson's disease and ablation protects against MPTP induced toxicity through the RAGE and TNF- α pathway. *Brain*. 2012;135:3336–3347. doi: 10.1093/brain/aws250
 57. Cappellano G, Carecchio M, Fleetwood T, Magistrelli L, Cantello R, Dianzani U, Comi C. Immunity and inflammation in neurodegenerative diseases. *Am J Neurodegener Dis*. 2013;2(2):89–107.
 58. Gruden MA, Davudova TB, Malisaukas M, Zamotin VV, Sewell RD, Voskresenskaya NI, Kostanyan IA, Sherstnev VV, Morozova-Roche LA. Autoimmune responses to amyloid structures of A β (25–35) peptide and human lysozyme in the serum of patients with progressive Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18(2):165–171. doi: 10.1159/000079197
 59. Lee CC, Avalos AM, Ploegh HL. Accessory molecules for Toll-like receptors and their function. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(3):168–179. doi: 10.1038/nri3151
 60. Brencicova E, Diebold SS. Nucleic acids and endosomal pattern recognition: how to tell friend from foe? *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:37. doi: 10.3389/fcimb.2013.00037
 61. Kannan K, Ortmann R. Inflammation promoting activity of HMGB-1 In type-II diabetes and as a marker of tissue injury. *J Immunol*. 2012;188:54.3.
 62. Tadić JM, Bae HB, Banerjee S, Zmijewski JW, Abraham E. Differential activation of RAGE by HMGB1 modulates neutrophil associated NADPH oxidase activity and bacterial killing. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;302(1):C249–256. doi: 10.1152/ajpcell.00302.2011
 63. Musumeci D, Roviello GN, Montesarchio D. An overview on HMGB1 inhibitors as potential therapeutic agents in HMGB1 related pathologies. *Pharmacol Ther*. 2014;141(3):347–357. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.001
 64. Yang H, Antoine DJ, Andersson U, Tracey KJ. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis. *J Leukoc Biol*. 2013;93(6):865–873. doi: 10.1189/jlb.1212662
 65. Salmina AB, Komleva YK, Lopatina OL, Kuvacheva NV, Gorina YV, Panina YA, Uspenskaya YA, Petrova MM, Demko IV, Zamay AS, Malinovskaya NA. Astroglial control of neuroinflammation: TLR3-mediated dsRNA-sensing pathways are in the focus. *Rev Neurosci*. 2015;26(2):143–159. doi: 10.1515/revneuro-2014-0052
 66. LeBlanc PM, Doggett TA, Choi J, Hancock MA, Durocher Y, Frank F, Nagar B, Ferguson TA, Saleh M. An immunogenic peptide in the A-box of HMGB1 protein reverses apoptosis induced tolerance through RAGE receptor. *J Biol Chem*. 2014;289(11):7777–7786. doi: 10.1074/jbc.M113.541474
 67. LaFerla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(7):499–509. doi: 10.1038/nrn2168
 68. Sadigh-Eteghad S, Saberमारouf B, Majidi A, Talebi M, Farhoudi M, Mahmoudi J. Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease. *Med Princ Pract*. 2015;24(1):1–10. doi: 10.1159/000369101
 69. Igbavboa U, Sun GY, Weisman GA, He Y, Wood WG. Amyloid beta-protein stimulates trafficking of cholesterol and caveolin-1 from the plasma membrane to the Golgi complex in mouse primary astrocytes. *Neuroscience*. 2009;162(2):328–338. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.04.049
 70. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, Burton MA, Goldstein LE, Duong S, Tanzi RE, Moir RD. The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One*. 2010;5(3):e9505. doi: 10.1371/journal.pone.0009505
 71. Mondragón-Rodríguez S, Perry G, Zhu X, Boehm J. Amyloid Beta and tau proteins as therapeutic targets for Alzheimer's disease treatment: rethinking the current strategy. *Int J Alzheimers Dis*. 2012;2012:630182. doi: 10.1155/2012/630182
 72. Kong W, Zhang J, Gao W, Liu Q, Zhou L, Chai X. β -amyloid protein up-regulates the expression of the receptor for advanced glycation end products by increasing ROS production. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2013;33(8):1132–1136.
 73. Askarova S, Yang X, Sheng W, Sun GY, Lee JC. Role of A β -receptor for advanced glycation endproducts interaction in oxidative stress and cytosolic phospholipase A $_2$ activation in astrocytes and cerebral endothelial cells. *Neuroscience*. 2011;199:375–385. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.09.038
 74. Rouhiainen A, Kuja-Panula J, Tumova S, Rauvala H. RAGE mediated cell signaling. *Methods Mol Biol*. 2013;963:239–263. doi: 10.1007/978-1-62703-230-8_15
 75. Gilbert BJ. The role of amyloid β in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Clin Pathol*. 2013;66(5):362–366. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201515

76. Schmidt AM, Sahagan B, Nelson RB, Selmer J, Rothlein R, Bell JM. The role of RAGE in amyloid beta peptide mediated pathology in Alzheimer's disease. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(7):672–680.
77. Park H, Boyington JC. The 1.5 Å crystal structure of human receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) ectodomains reveals unique features determining ligand binding. *J Biol Chem*. 2010;285(52):40762–40770. doi: 10.1074/jbc.M110.169276
78. Tian J, Avalos AM, Mao SY, Chen B, Senthil K, Wu H, Parroche P, Drabic S, Golenbock D, Sirois C, Hua J, An LL, Audoly L, La Rosa G, Bierhaus A, Naworth P, Marshak-Rothstein A, Crow MK, Fitzgerald KA, Latz E, Kiener PA, Coyle A.J. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat Immunol*. 2007;8(5):487–496. doi: 10.1038/ni1457
79. Sirois CM, Jin T, Miller AL, Bertheloot D, Nakamura H, Horvath GL, Mian A, Jiang J, Schrum J, Bossaller L, Pelka K, Garbi N, Brewah Y, Tian J, Chang C, Chowdhury PS, Sims GP, Kolbeck R, Coyle AJ, Humbles AA, Xiao TS, Latz E. RAGE is a nucleic acid receptor that promotes inflammatory responses to DNA. *J Exp Med*. 2013;210(11):2447–2463. doi: 10.1084/jem.20120201
80. Rai V, Touré F, Chitayat S, Pei R, Song F, Li Q, Zhang J, Rosario R, Ramasamy R, Chazin WJ, Schmidt AM. Lysophosphatidic acid targets vascular and oncogenic pathways via RAGE signaling. *J Exp Med*. 2012;209(13):2339–2350. doi: 10.1084/jem.20120873

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Успенская Юлия Александровна, доктор биологических наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 228-07-69, **e-mail:** uspenskaya.yulia@gmail.com

Комлева Юлия Константиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 228-07-69, **e-mail:** yuliakomleva@mail.ru

Пожиленкова Елена Анатольевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, исполнительный директор НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 228-07-69, **e-mail:** Elena.a.pozhilenkova@gmail.com

Салмин Владимир Валерьевич, доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой медицинской и биологической физики ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 221-74-72, **e-mail:** vsalmin@gmail.com

Лопатина Ольга Леонидовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 228-07-69, **e-mail:** ol.lopatina@gmail.com

Фурсов Александр Анатольевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 228-07-69, **e-mail:** fursov_alex@mail.ru

Лаврентьев Павел Вячеславович, преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 221-74-72, **e-mail:** lavran@inbox.ru

Белова Ольга Анатольевна, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсом последипломного обучения им. проф. Л.Л. Роднянского ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 220-16-09, **e-mail:** ulyabelova@mail.ru

Салмина Алла Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 228-07-69, **e-mail:** allasalmina@mail.ru