

## КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ И ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА *AGER* В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

*Достанко Н. Ю.<sup>1</sup>, Ягур В. Е.<sup>1</sup>, Гончарова Р. И.<sup>2</sup>, Синявская Е. С.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup> Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Конечные продукты гликирования являются важным компонентом экзогенного и эндогенного происхождения, вовлеченным в патогенез многих хронических метаболических и воспалительных заболеваний, в том числе аутоиммунных, таких как системная красная волчанка. Конечные продукты гликирования обладают провоспалительным потенциалом, способствуют развитию патологического повреждения сосудов, хронической болезни почек. Их влияние на риск развития и прогрессирование заболеваний опосредуется сложным взаимодействием с рецептором к конечным продуктам гликирования, который существует в разных изоформах. Уровень и активность рецептора зависят от гена *AGER*, у которого описано порядка двадцати полиморфизмов с разной клинической значимостью. Нами изучена частота встречаемости однонуклеотидного полиморфизма rs1035798 гена *AGER* у женщин с системной красной волчанкой по сравнению с контрольной группой здоровых женщин-доноров и показана защитная роль минорного аллеля А полиморфизма rs1035798 *AGER* в отношении риска развития систем-

ной красной волчанки у женщин в белорусской популяции, что согласуется с данными других авторов по rs1035798 *AGER* при ревматоидном артрите.

**Ключевые слова:** конечные продукты гликирования, системная красная волчанка, *AGER*, rs1035798.

**Введение.** Конечные продукты гликирования или гликации (Advanced Glycation End products — AGE) представляют собой стабильные посттрансляционные модификации белков, а также липидов и нуклеиновых кислот с сахарами с образованием поперечно-сшитых агрегатов. Так, AGE могут быть пищевого и эндогенного происхождения, при повышении уровня глюкозы, при старении и многих хронических заболеваниях, связанных со старением, их образование увеличивается, и они обладают мощным провоспалительным потенциалом. Наиболее важными из них с количественной точки зрения являются гидроимидазолон (производное метилглиоксаля), N-карбоксиметил-лизин и глюкозепан, которые вносят существенный вклад в развитие хронической болезни почек. Ключевым предшественником AGE является дикарбонильный метаболит метилглиоксаля, а совокупность белков, восприимчивых к модификации метилглиоксалем, называют дикарбонильным протеомом. При клеточном протеолизе таких модифицированных белков глиоксалазой-1 в цитоплазме образуются аддукты и гликированные аминокислоты, которые выводятся почками. Подавление почечной глиоксалазы-1, снижение клубочковой фильтрации приводит к накоплению AGE в плазме, дикарбонильному стрессу и способствует развитию ХБП [1].

Многие исследователи подчеркивали значимость AGE у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Было показано, что пациенты с СКВ имеют риск повышения процессов гликации и активации рецептора к конечным продуктам гликации, что может ухудшать течение болезни [2, 3]. Повышение уровня AGE ассоциировалось с ускоренным развитием атеросклероза при СКВ и снижением эластичности стенки мелких артерий [2].

Рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE), связывающий AGE, является важным компонентом в системе поддержания гомеостаза и уровня воспаления, играет значимую роль в развитии ХБП, но его слож-

ное взаимодействие с AGE остается не полностью понятным. Описаны различные варианты или изоформы рецептора RAGE, имеющие разнонаправленное влияние на уровень воспаления, а также полиморфизмы в гене *AGER*, кодирующем RAGE, которые могут влиять на взаимодействие лиганд-рецептор (AGE-RAGE) или на уровне рецептора RAGE, кроме того, возможны изменения концентрации RAGE и AGE под влиянием различных причин. Все эти факторы могут вносить определенный вклад в развитие и прогрессирование многих метаболических заболеваний, связанных с воспалением (диабет, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистая патология), а также аутоиммунных воспалительных заболеваний. Вариации всех перечисленных составляющих могут существенно изменять и поддерживать воспалительную среду в организме человека и служить предиктором развития патологии сосудов [4, 5].

Было отмечено, что концентрации растворимого RAGE в сыворотке у пациентов с СКВ ниже, чем у здоровых лиц, что может приводить к более выраженному взаимодействию между AGE и мембранным RAGE. Например, в исследовании на мышах было показано, что растворимый RAGE может предупреждать активацию провоспалительных процессов. В группе пациентов с пролиферативным люпус-нефритом концентрации RAGE в сыворотке были значимо выше, чем в группе с непролиферативным нефритом. В группе с плохим ответом на иммуносупрессивную терапию уровень RAGE в сыворотке был ниже, чем в группе с хорошим ответом, т. е. низкие уровни RAGE в сыворотке могут служить независимым фактором риска субоптимального ответа на иммуносупрессивную терапию. Кроме того, полиморфизмы гена *AGER* могут быть ассоциированы с риском развития СКВ и люпус-нефрита [2].

*Ген AGER* — это ген, впервые описанный в 1994 г., который кодирует рецептор RAGE на поверхности клеток. Этот ген расположен на коротком плече 6 хромосомы в

положении бр21.3. Этот локус является также местом расположения главного комплекса гистосовместимости III и участвует в воспалительных и иммунологических реакциях. Ген полиморфный — было описано около 20 его полиморфизмов, в опубликованной литературе рассматриваются в основном следующие пять — rs2070600, rs1800624, rs1800625, rs184003 и 63bp делеция [5]. Было показано, что полиморфизмы в гене *AGER* связаны с риском развития СКВ, но не с вовлечением в процесс почек [6]. Так, например, в перекрестном исследовании, где проводили генотипирование у 97 пациентов с СКВ, 114 пациентов с люпус-нефритом и у 429 здоровых контрольных лиц было выявлено, что аллель С полиморфизма *RAGE* rs1800625, аллель Т полиморфизма rs1800624 и аллель G полиморфизма rs3134940 значимо чаще встречались при СКВ и люпус-нефрите. В течение первых двух лет лечения аллель С rs1800625, аллель А rs1800624 и аллель G rs3134940 гена *RAGE* значимо ассоциировались с более выраженной протеинурией и ухудшением функции почек при люпус-нефрите. Оба полиморфизма *RAGE* rs1800625 и rs1800624 значимо влияли на экспрессию гена *RAGE*, при этом аллель А rs1800624 приводил к меньшей экспрессии, снижая воспалительный ответ. Присутствие аллеля G в полиморфизме rs3134940 может приводить к увеличению оксидативного стресса и воспаления [2].

В опубликованной литературе имеются также единичные публикации по полиморфизму rs1035798 в третьем интроне гена *AGER*. Например, было показано, что данный полиморфизм является независимым фактором риска, ассоциированным с сердечно-сосудистой смертностью [7], а также были отмечены его ассоциации с ишемическим инсультом у женщин, средним диастолическим давлением за 24 ч и патологией мелких сосудов [5]. Кроме того, данный полиморфизм оказался в числе немногих маркеров главного комплекса гистосовместимости (МНС) III, помимо региона *DRB1*, полученных в результате исследования всего генома с использованием чипа Illumina 550K Beadchip, которые ассоциировались с риском А-ССР положительного ревматоидного артрита (РА) в исследовании случай-контроль, при этом данный полиморфизм был защит-

ным для риска развития РА (OR 0.7, 95% ДИ 0,55–0,89,  $p = 0,0051$ ). III регион расположен между регионами I и II, содержит гены *HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C*, *DPA*, *DPB*, *DQA*, *DQB*, *DRA* и *DRB1* и не включает в себя гены, участвующие в представлении антигена. Некоторые гаплотипы МНС могут быть ассоциированы с определенными вариантами гена *AGER*. Так, в исследовании по ревматоидному артриту была показана ассоциация rs2070600 *AGER* с *HLA DRB1\*0401* [5].

**Цель работы** — определить встречаемость полиморфизма rs1035798 гена *AGER* у женщин с СКВ в сравнении с контрольной группой лиц.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено в рамках НТП Союзного государства «ДНК-идентификация», раздел «Молекулярно-генетическая оценка риска аутоиммунных заболеваний» на базе Минского Научно-практического центра (МНПЦ) хирургии, трансплантологии и гематологии и было одобрено этическим комитетом МНПЦ. Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех пациентов с СКВ и лиц контрольной группы (здоровые доноры). Диагноз СКВ у всех женщин соответствовал классификационным диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, пересмотр от 1997 г.) [8].

Так, ДНК выделяли из образцов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Определение аллельного статуса по полиморфному локусу rs1035798 гена *AGER* осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентно мечеными TaqMan-зондами (Институт генетики и цитологии НАН Беларуси). Для оценки результатов и присвоения генотипов использовали программное обеспечение Bio-Rad CFX Maestro 1.0.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. Значимость различий в распределении частот аллелей и генотипов в исследуемых выборках оценивали с помощью  $\chi^2$  критерия Пирсона, двухстороннего точного метода Фишера ( $T_{M\Phi}$ ,  $p_{2-t}$ ). Для оценки значимости тестов для прогноза вычисляли прогностическое отношение шансов (dOR/pOR), отношение правдоподобия положительного ( $LR^+$ ) и отрицательного ( $LR^-$ ) тестов с соответству-

ющими 95% ДИ. Кроме того, описательную статистику по генотипам и аллелям, тест на соответствие закону Hardy – Weinberg, различные модели наследования (кодминантную, доминантную, рецессивную, сверхдоминантную и лог-аддитивную) для данного полиморфизма, а также информационные критерии Akaike (AIC) и Bayesian (BIC) анализировали с помощью программного обеспечения SNPStats web tool [9].

**Результаты и их обсуждение.** В исследовании были включены 59 женщин с СКВ в возрасте от 21 до 72 лет (средний возраст составил 39,8 года 95% ДИ 36,6–43,1 года, медиана возраста 38,1 года) и 257 женщин кон-

трольной группы в возрасте от 18 до 63 лет (средний возраст — 38,1 года 95% ДИ 36,8–39,5 года, медиана возраста 37,4 года). Значимых различий в группах по возрасту выявлено не было (*U*-критерий Манна – Уитни,  $p = 0,558$ ).

Соответствие распределения генотипов закону Hardy – Weinberg оценивали с помощью точного теста Фишера, при этом значимых отклонений для исследованного SNP в группе СКВ ( $p = 1,0$ ) и контрольной группе ( $p = 0,8$ ) выявлено не было.

Распределение частот аллелей гена *AGER* в основной и контрольной группах представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Частоты аллелей гена *AGER* в исследуемых группах

Аллель	Все исследуемые		Контрольная группа		Группа СКВ	
	<i>n</i>	Относительная частота	<i>n</i>	Относительная частота	<i>n</i>	Относительная частота
G	406	0,65	320	0,62	86	0,75
A	220	0,35	192	0,38	28	0,25

Минорный полиморфный аллель А встречался у пациентов с СКВ реже, чем в контрольной группе, и данное различие было статистически значимым (ТМФ,  $p_{2-t} 0,009$ ). Прогностическое отношение шансов (pOR), отношение правдоподобия положительного (LR<sup>+</sup>) и отрицательного (LR<sup>-</sup>) тестов для ми-

норного А по полиморфизму rs1035798 в отношении риска СКВ составили соответственно 0,54 (95% ДИ 0,34–0,86), 0,66 (95% ДИ 0,46–0,91) и 1,21 (95% ДИ 1,05–1,34).

Распределение частот генотипов гена *AGER* в группе пациентов с СКВ и контрольной группе представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Частоты генотипов гена *AGER* в основной и контрольной группах

Генотип	Все испытуемые		Контрольная группа		Группа СКВ	
	<i>n</i>	Относительная частота	<i>n</i>	Относительная частота	<i>n</i>	Относительная частота
A/A	40	0,13	37	0,14	3	0,05
G/A	140	0,45	118	0,46	22	0,39
G/G	133	0,42	101	0,39	32	0,56
NA	3	—	1	—	2	—

*Примечание* — NA — генотип не определен; *n* — число выявленных генотипов в группе испытуемых.

Частоты генотипов гена *AGER* в основной и контрольной группах, значения отношения шансов наличия СКВ, соответствующие *p* и информационные критерии AIC и BIC для разных моделей наследования при-

ведены в таблице 3.

Таблица 3 — Ассоциации генотипов гена *AGER* с риском развития СКВ для разных моделей наследования

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа	Группа СКВ	OR (95% ДИ)	<i>p</i>	AIC	BIC
Кодоминантная	G/G	101 (39,5 %)	32 (56,1 %)	1,0	0,027	295,9	307,1
	G/A	118 (46,1 %)	22 (38,6 %)	0,59 (0,32–1,08)			
	A/A	37 (14,4 %)	3 (5,3 %)	0,26* (0,07–0,89)			

Окончание табл. 3

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа	Группа СКВ	OR (95% ДИ)	<i>p</i>	AIC	BIC
Доминантная	G/G	101 (39,5 %)	32 (56,1 %)	1,0	0,022	295,8	303,3
	G/A-A/A	155 (60,5 %)	25 (43,9 %)	0,51* (0,28–0,91)			
Рецессивная	G/G-G/A	219 (85,5 %)	54 (94,7 %)	1,0	0,04	296,9	304,4
	A/A	37 (14,4 %)	3 (5,3 %)	0,33 (0,10–1,11)			
Сверхдоминантная	G/G-A/A	138 (53,9 %)	35 (61,4 %)	1,0	0,3	300	307,5
	G/A	118 (46,1 %)	22 (38,6 %)	0,74 (0,41–1,32)			
Лог-аддитивная	–	–	–	0,55* (0,34–0,87)	0,008	294	301,5

\* Значимые различия между группами.

Из данных таблицы 3 следует, что значимые различия в генотипах основной и контрольной групп были выявлены для кодоминантной, доминантной и лог-аддитивной моделей наследования, при этом лог-аддитивная модель наследования обладала лучшими показателями AIC and BIC в отношении предсказания риска СКВ. Таким образом, анализ моделей наследования генотипов гена *AGER* также подтвердил защитную роль минорного аллеля А по полиморфизму rs1035798 гена *AGER* в отношении риска развития СКВ у женщин с OR = 0,55 (95% ДИ 0,34–0,87), *p* = 0,008.

Результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с ранее опубликованными данными, где также была показана защитная роль полиморфизма rs1035798, но у пациентов с другим системным аутоиммунным заболеванием — ревматоидным артритом [10].

**Заключение.** В результате проведенного исследования полученные данные свидетельствуют о защитной роли аллеля А полиморфизма rs1035798 *AGER* в отношении риска развития системной красной волчанки в белорусской популяции пациентов.

### Список цитированных источников

1. Rabbani, N. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease / N. Rabbani, P. J. Thornalley // *Kidney Int.* — 2018. — Vol. 93, № 4. — P. 803–813.
2. The Potential Influence of Advanced Glycation End Products and (s)RAGE in Rheumatic Diseases / C. Delrue [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2023. — Vol. 24, № 3. — P. 2894.
3. Advanced Glycation End-Products (AGEs) and Their Soluble Receptor (sRAGE) in Women Suffering from Systemic Lupus Erythematosus (SLE) / A. Nowak [et al.] // *Cells.* — 2021. — Vol. 10, № 12. — P. 3523.
4. Shaw, G. Gene Polymorphisms of the Receptor for Advanced Glycation End Products and Its Role in the AGE-RAGE Pathway and Inflammation [Electronic resource] / G. Shaw. — Mode of access: <https://hdl.handle.net/1920/10854>. — Date of access: 20.04.2023.
5. Pathological Implications of Receptor for Advanced Glycation End-Product (*AGER*) Gene Polymorphism Disease Markers / M. Serveaux-Dancer [et al.] // *Dis. Markers.* — 2019. — Feb. — № 4. DOI: 10.1155/2019/2067353.
6. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Polymorphisms Are Associated with Systemic Lupus Erythematosus and Disease Severity in Lupus Nephritis / H. A. Martens [et al.] // *Lupus.* — 2012. — Vol. 21. — P. 959–968.
7. Association between the Advanced Glycosylation End Product-Specific Receptor Gene and Cardiovascular Death in Older Men / E. Biros [et al.] // *PLoS ONE.* — 2015. — Vol. 10, № 7. — P. e0134475. DOI: 10.1371/journal.pone.0134475.
8. Hochberg, M. C. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus / M. C. Hochberg // *Arthritis Rheum.* — 1997. — Vol. 40. — P. 1725.
9. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies / X. Solé [et al.] // *Bioinformatics.* — 2006. — Vol. 22, № 15. — P. 1928–1929.
10. Several regions in the major histocompatibility complex confer risk for anti-CCP-antibody positive rheumatoid arthritis, independent of the DRB1 locus / H. S. Lee [et al.] // *Mol. Med.* — 2008. — Vol. 14, № 5–6. — P. 293–300.



## Advanced glycation end products and ager gene polymorphisms in the pathogenesis of lupus erythematosus

*Dostanko N. Y.<sup>1</sup>, Yagur V. E.<sup>1</sup>, Goncharova R. I.<sup>2</sup>, Siniauskaaya E. S.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup> Institute of Genetic and Cytology of NASB, Minsk, Republic of Belarus*

Advanced glycation end products (AGEs) are substances involved in pathogenesis of chronic metabolic and inflammatory diseases, including autoimmune one such as systemic lupus erythematosus (SLE). AGEs possess a pro-inflammatory potential and contribute to the development of vascular damage, chronic kidney disease. Their influence on risk and progression of diseases is mediated by a complex interaction with AGE receptor which exists in different isoforms. This receptor level and activity depends on *AGER* gene for which about 20 polymorphisms with different clinical significance have been described. We studied frequency of rs1035798 *AGER* polymorphism in women with SLE compared with healthy female donors and revealed protective role of minor allele A in relation to the risk of SLE in women, which is consistent with the published data of other authors on rs1035798 in rheumatoid arthritis.

**Keywords:** advanced glycation end products, systemic lupus erythematosus, *AGER*, rs1035798.

*Поступила 20.06.2023*