

М.Ю. Горшунська<sup>1</sup>, Ю.І. Караченцев<sup>1,2</sup>, Н.С. Краснова<sup>2</sup>, Е. Йенсен<sup>3</sup>,  
О.І. Гладких<sup>2</sup>, В.В. Полторак<sup>2</sup>

## РОЗЧИННИЙ РЕЦЕПТОР КІНЦЕВИХ ПРОДУКТІВ ПОСИЛЕНОГО ГЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ: ЗВ'ЯЗОК З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти,

<sup>2</sup>ДУ "Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського АМНУ", Харків,

<sup>3</sup>Національний інститут охорони здоров'я та довкілля, Білтховен (Нідерланди)

### ВСТУП

Рецептор кінцевих продуктів посиленого глікування (receptor for advanced glycation end-products, RAGE) — трансмембранний глікопротеїн мультилігандного типу 1, що належить до суперсімейства імуноглобулінів [1]. Молекула рецептора складається з екстраклітинної частини, короткого гідрофобного трансмембранного домену та зарядженого цитозольного "хвоста" із 43 амінокислот, необхідного для подальшого сигналіngu.

Ідентифіковано три варіанти мРНК для RAGE людини: перший із них кодує повноланцюгову форму з властивостями рецепції ліганду та сигнальної трансдукції, другий кодує N-кінцевий домен — мембранозв'язану ізоформу, не здатну взаємодіяти з лігандом, а третій кодує C-кінцевий домен — розчинну (soluble) форму RAGE (sRAGE) з властивостями зв'язування ліганду без подальшого сигналіngu. Відомо, що RAGE експресується з високою інтенсивністю протягом розвитку клітини більшою мірою у центральній нервовій системі та із відносно низькою інтенсивністю — у зрілих ендотеліальних і гладеньком'язових клітинах, моноядерних фагоцитах, періцитах, нейронах, остеобластах, кардіоміоцитах і гепатоцитах [2]. До лігандів RAGE належать кінцеві продукти посиленого глікування (AGE), амілоїдний β-пептид, амфотерин і частина білків із суперсімейства S100 (наприклад, S100A12 і S100B) [3, 4]. Відомо також про взаємодію RAGE з молекулами бактеріальної поверхні, пріонами та лейкоцитами [4]. З моменту відкриття цей рецептор був охарактеризований за його здатністю зв'язувати AGE-

аддукти, що є результатом неферментативного глікування та окислення білків і ліпідів [3]. Вищезазначений процес є нормальною частиною процесів росту та може значно посилюватися за умов цукрового діабету (ЦД), а саме під впливом гіперглікемії [5, 6]. Наразі існує достатнє підґрунтя для твердження про участь AGE-RAGE взаємодії у патогенезі ЦД, у першу чергу в розвитку судинних ускладнень [6-8]. Відомо, що зв'язування AGE з повноланцюговою формою RAGE на клітинній поверхні ініціює пострецепторний сигналінг, до якого залучено мітоген-активовані протеїнкінази та ядерний чинник каппа-В (NF-κB), результатом чого є зміна регуляції провідних біохімічних процесів у клітинах судин (наприклад, активація генної експресії васкулярного ендотеліального чинника росту — медіатору пізніх діабетичних ускладнень, активація синтезу прозапальних цитокінів, прокоагулянтів) та індукція хронічного запалення, оксидативного й карбонільного стресу [4, 8, 9]. Доцільно зазначити, що блокада активації рецепторів рекомбінантними sRAGE або антитілами (зв'язування ліганду або власне рецептора відповідно) викликає супресію судинної гіперпроникності, гальмує розвиток атеросклеротичних бляшок, а також поліпшує загоєння ран у гризунів із діабетом [10, 11].

Отже, експериментальні дослідження свідчать, що sRAGE здатні діяти як "пастки" для лігандів RAGE і у такий спосіб проявляти цитопротективний ефект щодо впливу AGE. Наразі наявні лише нечисленні дослідження щодо визначення ролі sRAGE у патогенезі ЦД людини. Показано, що загальний рівень циркулюючих sRAGE знижується у пацієнтів із серцево-судин-

ними захворюваннями або есенціальною гіпертензією за відсутності діабету та підвищується у хворих із порушеннями функції нирок, зокрема, з кінцевою стадією хронічної ниркової недостатності [12, 13]. Дослідження хворих на ЦД 1-го та 2-го типів свідчать про можливість підвищення рівня sRAGE у пацієнтів за наявності ретинопатії у поєднанні з протеїнурією [13, 14]. Є повідомлення щодо виявлення оберненої асоціації рівня sRAGE з базальною гіперглікемією [15, 16]. Разом із тим, залишається не остаточно з'ясованим, чи пов'язана інсулінорезистентність у хворих на ЦД 2-го типу з рівнями sRAGE у крові.

Метою дослідження, що подається, було визначення як наявності, так і характеру асоціації інсулінорезистентності та класичних метаболічних чинників ризику атерогенезу із загальним рівнем циркулюючих sRAGE у хворих на ЦД 2-го типу без проявів ниркової недостатності.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 31 пацієнта (ж/ч: 21/10, клініка ДУ ІПЕП ім. В.Я. Данилевського АМНУ), хворих на ЦД 2-го типу, переважно суб- та декомпенсований за показниками глікемічного контролю та ліпідного профілю, з надмірною масою тіла або ожирінням, середнього віку (табл. 1). У 30 хворих спостерігалися мікроангіопатії, у 18 діагностовано ішемічну хворобу серця (ІХС), поєднану з есенціальною гіпертензією у 14 випадках, в 11 — ізольовану есенціальну гіпертензію, у 2 пацієнтів були відсутні як ІХС, так і гіпертензія. Зразки крові для біохімічних і гормональних досліджень були взяті повторно протягом 6-місячного періоду динамічного спостереження (n=66). Як контроль обстежено 8 здорових осіб відповідного віку.

Рівні креатиніну, білірубину, сечової кислоти, тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), аполіпопротеїнів А (АпоА) та В (АпоВ), неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК), фруктозаміну, високочутливого С-реактивного білка (СРБ), загального заліза сироватки, гаптоглобіну, вітамінів Е, В<sub>12</sub>, фолатів визначали у сироватці крові на клінічному аутоаналізаторі Hitachi 912 із використанням наборів Roche Diagnostics (Базель, Швейцарія). Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховано за формулою Friedewald. Активність

глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази в еритроцитах оцінювали за допомогою комерційних наборів Randox і Ransod (Randox Laboratories Ltd, Велика Британія). Розраховували відношення окислений глутатіон / відновлений глутатіон (GSSG/GSH) в еритроцитах. Гідропероксидази у сироватці крові визначали як реактивні метаболіти кисню в реакції з N,N-диметилфенілєндіаміном. Рівень малонового діальдегіду (МДА) у плазмі досліджували за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, вільні тиолові групи білків (Б-SH) — за формуванням комплексу з 5,5-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою колориметрично за довжини хвилі 405 нм.

Рівні sRAGE, інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), чинника некрозу пухлин альфа (ЧНП- $\alpha$ ), розчинних адгезивних молекул (sICAM), адипонектину, лептину, резистину оцінювали з використанням відповідних імуноферментних наборів (R&D Systems Europe Ltd., Велика Британія; BioVendor Lab. Med. Inc., Чеська Республіка). Феритин сироватки визначали за допомогою імуноаналізатора (Access, Beckman Coulter, США), залізовідновлюючу активність плазми (Fe-АП) — методом Benzie та Strain. Ступінь насичення трансферину залізом розраховано за рівнями заліза (Fe) та трансферину: вимірювали кількість заліза, зв'язаного з трансферином (FeТ), і ненасичену залізов'язуючу ємність (НЗЗЄ).

Рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) у сироватці крові визначали за допомогою стандартних наборів "рио-ІНС-ПГ-1251" (Білорусь) методом радіоімунологічного аналізу "in vitro". Інсулінорезистентність (ІР) характеризували за індексом HOMA (Homeostasis Model Assessment), що ґрунтується на одночасному визначенні індивідуальних рівнів ІРІ та глюкози у сироватці крові натще [17], та індексу HOMA-ІР/адипонектин [18]. Чутливість до інсуліну оцінювали за індексами QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) [19] та адипонектин/лептин [20]. Статистичний аналіз проведено за програмним комплексом SPSS, версія 13. Нормальність розподілу змінних визначили за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова, для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосували непарний двобічний t критерій Стьюдента, для порівняння параметрів із ненормальним розподілом — критерій Манна-Уїтні. Для виявлен-

ня зв'язку між рівнями розчинних sRAGE та біохімічними або гормональними показниками використали рангову кореляцію Спірмана. Визначали показники вірогідності різниці (P).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В обстежених хворих на ЦД 2-го типу порівняно зі здоровими особами відповідного віку верифіковано вірогідну ( $P < 0,05$  —  $< 0,001$ ) дисліпідемію (гіпертригліцеридемія, знижений рівень ХС ЛПВЩ, підвищений рівень НЕЖК), інсулінорезистентність (суттєве підвищення інсулінемії натще, індексів НОМА-ІР, НОМА-ІР/адипонектин), зниження рівня адипонектину

у циркуляції та індексів чутливості до інсуліну (QUICKI, адипонектин/лептин) (табл. 1), зростання концентрації маркерів запалення (СРБ, ЧНП- $\alpha$ , феритину) та ендотеліальної дисфункції (sICAM), зниження антиоксидантного захисту (зменшена активність супероксиддисмутази, Fe-АП, підвищена активність глутатіонредуктази, зниження рівня фолатів, альфа-токоферолу, відновленого глутатіону), посилення перекисного окислення ліпідів (зростання рівня МДА).

Було визначено також вірогідне підвищення рівня загального Fe ( $P < 0,05$ ) і гаптоглобіну ( $P < 0,05$ ), який, поряд із забезпеченням зворотного транспорту заліза з гемолізованих еритроцитів до гемопоетичних клітин, є білком гострої

Таблиця 1

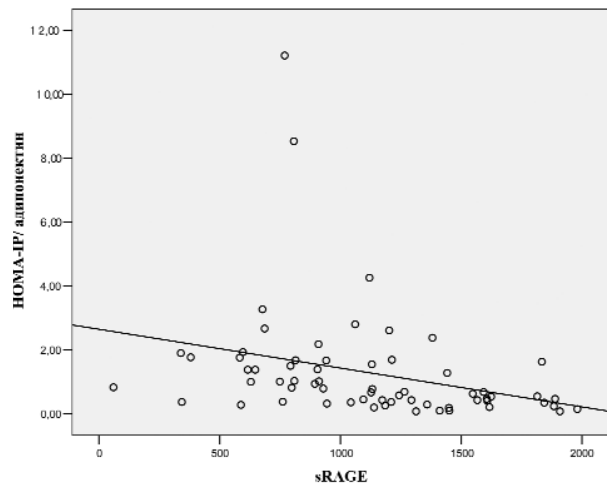
Клініко-біохімічна характеристика обстежених

Показники	Хворі на ЦД 2-го типу, n=31	Контрольна група, n=8
Вік (роки)	55,61±1,69	53,28±2,25
Тривалість діабету (роки)	7,82±1,16	-
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	31,76±0,93 P<0,05	25,84±0,9
Обвід стегон/обвід талії	0,92±0,02 P<0,05	0,79±0,05
Систолічний тиск (мм рт. ст.)	133,30±3,11 P<0,05	108,75±1,92
Діастолічний тиск (мм рт. ст.)	78,83±1,69	75,12±1,43
Глікемія натще (ммоль/л)	11,54±0,43 P<0,001	5,04±0,19
ІРІ (мкОд/мл)	16,96±1,12 P<0,001	8,02±1,78
НОМА - ІР індекс	8,89±0,76 P<0,001	1,77±0,41
НОМА-ІР/адипонектин	1,29±0,22 P<0,001	0,19±0,11
Адипонектин/лептин	0,98±0,26	2,07±1,00
QUICKI індекс	0,473±0,012 P<0,001	0,659±0,043
Фруктозамін (мкмоль/л)	373,97±9,09 P<0,05	321,91±20,50

Примітка: P — вірогідність розбіжностей із контрольною групою.

фази. Рівні креатиніну та білірубину коливалися в межах норми ( $67,59 \pm 1,41$  мкмоль/л і  $9,45 \pm 0,41$  мкмоль/л відповідно). Наразі недостатньо визначено механізми, завдяки яким можливо посилення генерації sRAGE in vivo, та неповністю відокремлено шляхи регуляції їх рівня в циркуляції. Відомо, що розчинні форми рецептора потрапляють у кровобіг, головним чином, з ендотеліоцитів і циркулюючих лейкоцитів. Вони можуть бути від'єднані від повноланцюгової форми рецептора під впливом протеїназ, наприклад, матріксної металопротеїнази, або експресуватися шляхом альтернативного сплайсингу пре-mРНК RAGE (тобто, ендогенний синтез de novo виключно С-кінцевого домену рецептора) [2, 21]. Оскільки молекулярна маса sRAGE складає близько 35 кДа, він потенційно здатен вільно фільтруватися нирками, а його елімінація прямо залежить від тубулярної функції останніх. Так, показано незалежну пряму кореляцію рівня sRAGE зі ступенем екскреції альбуміну [13]. У зв'язку з цим саме відсутністю ниркової недостатності в обстежених можна пояснити той факт, що в нашому дослідженні не було відзначено статистично вірогідного підвищення рівня циркулюючих рецепторів у хворих на ЦД 2-го типу ( $1117,37 \pm 49,51$  проти  $1373,57 \pm 280,5$  нг/л у контрольних осіб).

У ході дослідження корелятивних зв'язків sRAGE з параметрами глікемічного контролю та гормональними складовими інсулінорезистентності верифіковано наявність вираженої оберненої асоціації як з глікемією натще, так і з індексами IPI, HOMA-IP і HOMA-IP/адипонектин (табл. 2, рис. 1). Відсутність асоціації циркулюючого sRAGE з рівнем проміжного продукту неферментативного глікування (Амадори-продукт) фруктозаміном у нашому дослідженні співпадає з повідомленням про відсутність такої кореляції з рівнем іншого продукту Амадори — глікованого гемоглобіну — у 328 осіб із ЦД 2-го типу та різними проявами ниркової недостатності або нормоальбумінуриєю [13]. Слід зазначити наявність негативного зв'язку sRAGE з показниками, що характеризують проатерогенний ліпідний статус (тригліцериди, НЕЖК), і прямого — з антиатерогенним ХС ЛПВЩ, що свідчить на користь захисного характеру розчинних RAGE щодо розвитку атеросклерозу. Привертає увагу виражена обернена кореляція, зафіксована між sRAGE та класичними складовими хронічного



**Рис. 1. Асоціація між індексом HOMA-IP/адипонектин та рівнем розчинних рецепторів до кінцевих продуктів посиленого глікування (sRAGE) у циркуляції хворих на ЦД 2-го типу ( $r = -0,520$ ,  $P < 0,001$ ).**

запалення — СРБ і ЧНП- $\alpha$ . Зворотний характер цього зв'язку можливо пояснити значною частиною у загальному пулі циркулюючих рецепторів sRAGE, синтезованих шляхом альтернативного сплайсингу, поряд із тими, що походять із повноланцюгової форми, синтез якої активується через NF- $\kappa$ B, у тому числі під впливом ЧНП- $\alpha$  [9]. Було показано, що у здорових осіб ендогенно синтезована форма складає близько 1/5 загального пулу sRAGE [22], у той час як у хворих на ЦД 2-го типу вона може сягати 1/3 [16]. На відміну від результатів, отриманих Тап К.С.В. і співавт. [16], у нашому дослідженні не було визначено зв'язку рівня sRAGE з маркерами оксидативного стресу та параметрами антиоксидантного захисту, проте відзначено виражену пряму асоціацію з рівнем адипонектину та індексом адипонектин/лептин, який характеризує чутливість до інсуліну [20]. Слід зазначити, що порівняно з пацієнтами у дослідженні [16], які перебували у стані компенсації вуглеводного обміну, обстежені нами хворі на ЦД 2-го типу були суб- та декомпенсованими, на тлі чого зв'язок рівня sRAGE з параметрами оксидативного стресу був здатен нівелюватися.

Поряд із цим, вперше верифіковано обернену асоціацію sRAGE з показниками гомеостазу заліза (табл. 2), головним чином із транспортними білками (трансферин, гаптоглобін) і спорідненими складовими (вміст заліза у транс-

Таблиця 2

Рангові коефіцієнти за Спірманом між рівнями розчинних рецепторів до кінцевих продуктів посиленого глікування (sRAGE) та іншими біохімічними показниками у хворих на ЦД 2-го типу (k=64)

Показник	$r_s$	P	Показник	$r_s$	P
Глюкоза	-0,295	0,018	Fe	0,113	0,385
Фруктозамін	-0,165	0,205	FeT	-0,290	0,024
ІРІ	-0,387	0,002	Трансферин	-0,307	0,016
НОМА-ІР індекс	-0,436	<0,001	НЗЗЕ	-0,290	0,024
НОМА-ІР/адипонектин	-0,520	<0,001	Гаптоглобін	-0,291	0,023
QUICKI індекс	0,433	<0,001	Fe-АП	-0,338	0,008
Адипонектин/лептин	0,420	0,001	Фоляти	0,030	0,818
Адипонектин	0,354	0,005	Вітамін В <sub>12</sub>	-0,313	0,014
Лептин	-0,184	0,155	Ссчова кислота	-0,237	0,065
Резистин	0,173	0,183	Креатинін	0,251	0,051
СРБ	-0,400	0,001	Параоксоназа	0,021	0,872
ТНФ- $\alpha$	-0,252	0,050	Гідропероксидази	0,132	0,310
ІЛ-10	0,109	0,401	Б-SH	-0,199	0,123
sICAM	-0,075	0,565	МДА	0,031	0,813
Феритин	0,210	0,105	Супероксиддисмутаза	-0,055	0,674
Апо-А	0,062	0,637	Глутатіонредуктаза	-0,04	0,871
Апо-В	0,004	0,973	Глутатіонпероксидаза	-0,095	0,465
Три ліцериди	-0,402	0,001	GSSG	0,077	0,553
Загальний холестерин	0,081	0,537	GSH	-0,049	0,706
Холестерин ЛПВЩ	0,310	0,015	GSH/GSSG	0,123	0,346
Холестерин ЛПНЩ	0,179	0,166	$\alpha$ -токоферол	-0,110	0,400
НЕЖК	-0,382	0,002	Білірубін	0,016	0,903

ферині, ненасичена залізов'язуюча ємність, залізовідновлююча активність плазми), у тому числі з вітаміном В<sub>12</sub>, що впливає на гемопоез. Отриманий результат щодо негативного характеру вищезазначеного зв'язку у сукупності з відсутністю кореляції безпосередньо з рівнем загального заліза в крові та прямою асоціацією з адипонектином, який, за останніми даними, є також регулятором гемопоезу [23], вимагає подальшого аналізу та дозволяє припустити модифікуючий вплив інсулінорезистентності на формування цих зв'язків. Отже, виявлений у хворих на ЦД 2-го типу виражений за силою

обернений зв'язок циркулюючих sRAGE з патогенетичними складовими інсулінорезистентності та атерогенезу, як і прямий — з чутливістю до інсуліну, дозволяє припустити наявність гальмуючого впливу, в першу чергу, гормональної складової інсулінорезистентності на рівень ендогенного інгібітору RAGE.

Верифікована пряма, виражена за силою зв'язку асоціація sRAGE з антиатерогенними маркерами є підставою для використання цього показника як параметра ефективності терапії ЦД 2-го типу та його серцево-судинних ускладнень.

## ВИСНОВКИ

1. За відсутності вірогідних змін концентрації розчинних sRAGE у хворих на ЦД 2-го типу доведено суттєвий зворотний зв'язок останніх із гіперглікемією, гормональними та метаболічними складовими інсулінорезистентності, параметрами гомеостазу заліза та хронічного запалення.
2. Можливим є гальмуючий вплив гормональної складової інсулінорезистентності на рівень циркулюючих sRAGE.
3. Показник sRAGE, очевидно, можна використовувати для моніторингу ефективності терапії ЦД 2-го типу та його судинних ускладнень, пов'язаних з інсулінорезистентністю.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Bucciarelli L.G., Wendt T., Rong L. et al. RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease // *Cell Mol. Life Sci.* — 2002. — Vol. 59. — P. 1117-1128.
2. Schlueter C., Hauke S., Flohr A.M. et al. Tissue specific expression patterns of the RAGE receptor and its soluble form — a result of regulated alternative splicing? // *Biochem. Biophys. Acta.* — 2003. — Vol. 1639. — P. 1-6.
3. Nepper M., Schmidt A.M., Brett J. et al. Cloning and Expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 267. — P. 14998-15004.
4. Bierhaus A., Humpert P.M., Morcos M. et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products // *J. Mol. Med.* — 2005. — Vol. 83. — P. 876-886.
5. Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L. Advanced glycation end-products: a review // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44, № 2. — P. 129—146.
6. Stern D.M., Yan S.D., Yan S.F., Schmidt A.M. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and the complications of diabetes // *Ageing Res. Rev.* — 2002. — Vol. 1, № 1. — P. 1-15.
7. Yamamoto Y., Yamagishi S., Yonekura H. et al. Roles of the AGE-RAGE system in vascular injury in diabetes // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 902. — P. 163-170.
8. Basta G., Lazzarini G., Massaro M. et al. Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 816-822.
9. Tanaka N., Yonekura H., Yamagishi S. et al. The receptor for advanced glycation end products is induced by the glycation product themselves and tumor necrosis factor- $\alpha$  through nuclear factor- $\kappa$ B, and by 17 $\beta$ -estradiol through Sp-1 in human vascular endothelial cells // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 25781-25790.
10. Hudson B.I., Bucciarelli L.G., Wendt T. et al. Blockade of receptor for advanced glycation endproducts: a new target for therapeutic intervention in diabetic complications and inflammatory disorders // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2003. — Vol. 419. — P. 80-88.
11. Goosa M.T., Li J., Kislinger T. et al. Blockade of receptor for Advanced Glycation Endproducts restores effective wound healing in diabetic mice // *Amer. J. Pathol.* — 2001 — Vol. 159. — P. 513-525.
12. Kalousova M., Hodkova M., Kazderova M. et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function // *Amer. J. Kidney Dis.* — 2006. — Vol. 47. — P. 406-411.
13. Tan K.C.B., Shiu S.W.M., Chow W.S. et al. Association between serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and circulating advanced glycation end products in type 2 diabetes // *Diabetologia.* — 2006. — Vol. 49, № 11. — P. 2756-2762.
14. Challier M., Jacqueminet S., Benabdesselam O. et al. Increased serum concentration of soluble receptor for advanced glycation endproducts in patients with type 1 diabetes // *Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 51. — P. 1749-1750.
15. Basta G., Sironi A.M., Lazzarini G. et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 4528-4534.
16. Tan K.C.B., Chow W.S., Tso A.W.K. et al. Thiazolidinedione increases serum soluble receptor for advanced glycation end-products in type 2 diabetes // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50, № 9. — P. 1819-1825.
17. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* — 1985. — Vol. 28. — P. 412-419.
18. Matsuhisa M., Yamasaki Y., Emoto M. et al. A

- novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 77. — P. 151-154.
19. Katz A., Nambi S.S. Mather K. et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // *J Clin Endocrin Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 2402-2410.
20. Inoue M., Yano M., Yamakado M. et al. Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia // *Metabolism.* — 2006. — Vol. 55. — P. 1248-1254.
21. Hudson B.I., Harja E., Moser B., Schmidt A.M. Soluble levels of receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) and coronary artery disease: the next C-reactive protein? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 897-882.
22. Koyama H., Shoji T, Yokoyama H. et al. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 2587-2593.
23. Dimascio L., Voermans C., Ugoezwa M. et al. Identification of adiponectin as a novel hemopoietic stem cell growth factor // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, № 6. — P. 3511-3520.

## РЕЗЮМЕ

**Растворимый рецептор к конечным продуктам усиленного гликирования у больных сахарным диабетом 2-го типа: связь с инсулинорезистентностью**  
**М.Ю. Горшунская, Ю.И. Караченцев, Н.С. Красова, Э. Йенсен, А.И. Гладких, В.В. Полторак**

Обследованы больные сахарным диабетом (СД) 2-го типа (31 человек), суб- и декомпенсированные по показателям гликемии и липидного профиля, с избыточной массой тела или ожирением, среднего возраста. При отсутствии почечной недостаточности не выявлены достоверные изменения концентрации растворимых рецепторов к конечным продуктам усиленного гликирования (sRAGE), однако показана ее существенная обратная связь с гипергликемией, гормональными и метаболическими факторами инсулинорезистентности, параметрами гомеостаза железа и хронического воспаления. Выявленная у больных СД 2-го типа обратная связь циркулирующих sRAGE с патогенетическими компонентами инсулинорезистентности и атерогенеза позволяет допустить наличие тормозящего влияния последних (главным образом, гормональной составляющей инсулинорезистентности) на уровень эндогенного ингибитора RAGE. Наличие прямой, значительной по силе связи sRAGE с антиатерогенными маркерами обуславливает возможность использования этого показателя для мониторинга эффективности терапии СД 2-го типа и его сердечно-сосудистых осложнений.

*Дата надходження до редакції 25.02.2008 р.*

**Ключевые слова:** растворимый рецептор к конечным продуктам усиленного гликирования, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность.

## SUMMARY

**Soluble receptor for advanced glycation end-products in type 2 diabetic patients: relation to insulin resistance**

**M. Gorshunskaya, Yu. Karachentsev, N. Krasova, E. Jansen, A. Gladkih, V. Poltorak**

31 middle-age patients with type 2 diabetes mellitus, dysglycaemia, dyslipidaemia and overweight or obesity were observed. Under renal insufficiency absence there were not reliable changes of the soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) level. However, the indirect correlations of sRAGE with hyperglycaemia, hormonal and metabolic factors of insulin resistance, iron homeostasis and low grade inflammation parameters were found. The indirect association of sRAGE with pathogenic markers of insulin resistance and atherogenesis suggests their counteracting effect on the synthesis of the endogenous RAGE inhibitor. Strong direct correlation of sRAGE with antiatherogenic markers grounds use of this index for type 2 diabetes mellitus monitoring and diabetic vascular complications therapy.

**Key words:** soluble receptor for advanced glycation end-products, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance.