

# Роль конечных продуктов гликирования и их рецепторов в развитии осложнений сахарного диабета

Е.В. Иванникова, к.м.н., О.М. Смирнова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Екатерина Владимировна Иванникова, doc.ivannikova@gmail.com

*В развитии осложнений сахарного диабета (СД) участвует огромное количество факторов. Однако ключевую роль играет гликирование белков, характерное для хронической гипергликемии, активации воспаления и окислительного стресса.*

*Установлено, что образование и накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) негативно воздействует на функции внутри- и внеклеточных структур. В частности, КПГ нарушают образование поперечных связей между своими рецепторами и молекулами базальной мембраны внеклеточного матрикса. Подобные изменения приводят к прогрессированию атеросклероза, ускоренному росту атеросклеротических бляшек, патологическому фиброзу миокарда с последующим развитием сердечной недостаточности.*

*В статье рассматривается участие КПГ и их рецепторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете.*

**Ключевые слова:** конечные продукты гликирования, факторы роста, рецепторы конечных продуктов гликирования, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца

Конечные продукты гликирования (КПГ) – гетерогенная группа молекул, которые образуются в результате неферментативного гликирования и окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот. К ним также относятся карбоильные соединения – продук-

ты их деградации [1, 2]. Хорошо изученными КПГ являются пентосидин – производное перекрестного связывания белков и N-карбоксиметил-лизин (N-carboxymethyllysine – CML). Необходимо отметить, что именно флуоресценция пентосидина лежит в основе неинвазивных

методов исследования уровня КПГ [3]. Однако чаще для определения уровня CML и КПГ используют иммуноферментный анализ.

В процессе образования КПГ выделяют несколько этапов. Сначала глюкоза связывается со свободными аминокетильными группами с формированием оснований Шиффа. Затем основания переходят в более стабильные продукты Амадори и в конечном итоге в разные по структуре КПГ – конечные продукты реакции Майяра. Образование КПГ в белках происходит в течение нескольких месяцев, поэтому их накопление больше характерно для медленно обменивающихся белков.

КПГ труднорастворимы, устойчивы к протеолитическому расщеплению, активны химически. Данные молекулы способны менять функции и свойства тканей. Это достигается патологической сшивкой белков внутриклеточного и межклеточного матрикса [3, 4] путем связывания с рецептором КПГ (рКПГ).

С возрастом накопление КПГ в организме повышается. На это влияют как эндогенные, так и экзогенные факторы. Так, табачный дым и длительная термическая



обработка стимулируют генерацию продуктов гликоокисления и липоокисления [5, 6]. Кроме того, при наличии определенных патологических состояний, например сахарного диабета (СД) или почечной недостаточности, скорость гликирования значительно увеличивается и количество КПП достигает критических значений [7, 8].

Известно, что КПП приводят к декомпенсации СД 2 типа. Кроме того, они признаны предикторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Избыток КПП отвечает за такой феномен, как метаболическая память.

Образование КПП – один из процессов, ассоциированных со старением клетки. Их воздействие преимущественно направлено на долгоживущие белки. Именно поэтому в настоящее время КПП также рассматриваются как один из возможных биомаркеров старения.

Таким образом, изучение свойств и роли КПП в патофизиологических процессах имеет важное значение, в том числе для разработки методов снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний как основной причины смерти у пациентов с СД 2 типа [9].

### Механизм действия конечных продуктов гликирования на ткани

Интерес к реакции Майяра, или взаимодействию глюкозы с белками, появился в середине 1990-х гг., после того как в условиях *in vivo* было установлено, что глюкоза способна модифицировать белки без участия ферментов [8]. Эффекты КПП на ткани реализуются посредством трех основных механизмов:

- 1) скрещивание внеклеточных (матричных) белков, влияющих на механические свойства тканей [7, 9];
- 2) образование измененных поперечных межмолекулярных связей внутриклеточных белков, что приводит к их патологической функции [10, 11];

3) связывание с рКПП на клеточной поверхности для индуцирования множества внутриклеточных сигнальных каскадов [8, 9]. В большей степени неферментативному гликированию подвергаются белки внеклеточного матрикса (ВМ) (особенно коллаген 4-го типа) [8–10]. Коллаген относится к долгоживущим белкам и является основным компонентом внеклеточного матрикса [11]. Коллагеновые нити образуют каркас для кожи, сухожилий, кровеносных сосудов, костной ткани, роговицы и стекловидного тела, а также являются основой большинства паренхиматозных органов. Гликирование белков внеклеточного матрикса – коллагена и эластина делает их более жесткими и менее восприимчивыми к протеолитическому расщеплению [5]. Это может способствовать увеличению жесткости сосудов, наблюдающейся у пациентов старшей возрастной группы и с хронической гипергликемией [8, 9].

Коллаген 1-го типа – основной органический компонент костной матрицы подвергается серии посттрансляционных модификаций, больше характерных для процессов старения. Это приводит к миграции миофибробластов и формированию фиброза [7]. Согласно результатам последних исследований, артериосклероз является следствием гликирования коллагеновых цепей в артериях мышечного типа, вызванного образованием поперечных связей между коллагеновыми волокнами [11]. Ключевая роль КПП в старении кожи подтверждена Н. Pageon и соавт., проводивших эксперимент на модели восстановленной кожи, модифицированной гликированием коллагена [6]. S. Zeiman и соавт., а также R. Candido и соавт. показали, что под воздействием КПП изменяются свойства миокардиального коллагена, что приводит к развитию диастолической дисфункции [5, 12]. Подобные изменения обуславливают утолщение базальной мембраны, например

в мезангиальном матриксе почек, что вызывает развитие почечной недостаточности при СД [13].

Гликирование влияет и на структуру липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Наиболее интенсивное разрушение ЛПНП и продуктов реакции Майяра происходит в макрофагах. При этом наблюдается активация эндоцитоза и синтеза многих регуляторных молекул, в том числе инсулиноподобного фактора роста 1 и фактора роста тромбоцитов, являющихся стимуляторами деления фибробластов, гладкомышечных и мезангиальных клеток [13]. Таким образом, создаются условия для образования большого количества пенистых клеток и последующего запуска атеросклеротических изменений в сосудистой стенке (рисунок) [14, 15].

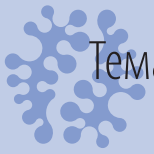
Накопление КПП приводит к бесконтрольному синтезу провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, которые влияют на рост атеросклеротических бляшек [16, 17]. Речь, в частности, идет об интерлейкине (IL) 1 $\alpha$ , IL-6, факторе некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor – TNF)  $\alpha$ , молекулах межклеточной адгезии 1, молекулах адгезии сосудистых клеток 1, факторах роста эндотелия сосудов, эндотелине 1, тканевом факторе, E-селектине, тромбомодулине [18, 19].

Запуск патогенетического каскада осуществляется при взаимодействии КПП с их рецепторами и последующем фосфорилировании p21ras, митоген-активированных протеинкиназ, внеклеточной сигнально-регулируемой киназы 1/2, p38 и активации GTPases Cdc42 и Rac. Это в конечном итоге стимулирует миграцию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B к ядру, где он начинает транскрибировать собственный целевой набор генов [20].

### Рецепторы конечных продуктов гликирования и их роль

В качестве специфических рКПП рассматриваются различные мембранные белки. Это белки,

Эндокринология



принадлежащие к суперсемейству иммуноглобулинов, которые выполняют функцию рецепторов для гликозилированных молекул КПП [21]. Однако были обнаружены и другие лиганды к рКПП, включая семейство белков S100 [22], амилоид b [23, 24] и агрегаты фибриллярных белков [25, 26].

Рецепторы КПП играют важную роль в развитии состояний, ассоциированных с участием перечисленных лигандов, например в повреждении сосудистой стенки, канцерогенезе, нейродегенерации и амилоидозах [25, 27–29]. Сообщалось, что ген рКПП расположен на шестой хромосоме между генами, кодирующими основные комплексы гистосовместимости второго и третьего классов [30].

Связывание КПП с их рецепторами приводит к эндотелиальной дисфункции вследствие активации ряда сигнальных путей, например никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы, которая усиливает образование активных форм кислорода (АФК) [31]. Последние образуются в результате митохондриального дыхания и клеточного метаболизма. В малых количествах, считающихся физиологичными, АФК задействованы в таких процессах, как

индукция стрессорных белков и ферментов, синтез и распад цитокиннов, рост, деление и дифференцировка клеток, антимикробный, противовирусный, противоопухолевый эффекты, старение и гибель клеток, разрушение поврежденных молекул, межклеточного вещества, регуляция репаративных процессов, продукция коллагена [32]. Необходимо отметить, что АФК, столь опасные согласно свободнорадикальной теории старения, вырабатываются организмом целенаправленно [33]. Было показано, что АФК играют ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений за счет изменения структуры клеточных белков, липидов и нуклеиновых кислот и, следовательно, их физиологических функций [34].

В настоящее время известно несколько типов рКПП. В частности, рКПП-1 при связывании с КПП инактивируется, что приводит к деградации лиганда. Снижение экспрессии рКПП-1 ассоциируется с ускорением гломерулярной дисфункции при СД 2 типа [34] и активацией циркулирующих мононуклеарных клеток при высоких значениях КПП у лиц с тяжелыми осложнениями СД 2 типа [35]. Функция рКПП-3 (семейство углеводов-связывающих белков) на-

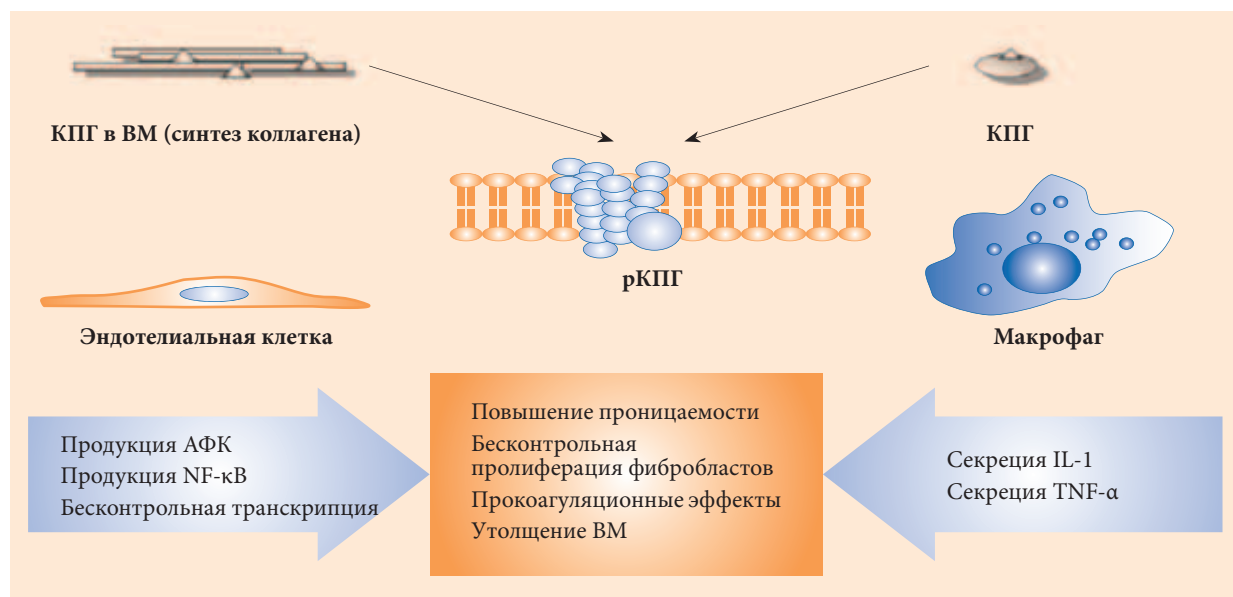
прямую зависит от длительности и степени гипергликемии. При инактивированном рКПП-3 достоверно чаще развивается диабетическая нефропатия [36].

### Сердечно-сосудистая система

Образование КПП в тканях ускоряет иммуновоспалительные реакции и перекисное окисление липидов, что в условиях хронической гипергликемии приводит к декомпенсации СД.

Кроме того, накопление КПП связано не только с ранним развитием сердечно-сосудистых осложнений, но и с более негативным прогнозом в отношении выживаемости.

Так, Е.У. Choi и соавт., изучавшие в течение пяти лет уровень КПП в сыворотке крови 203 пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, установили, что высокие значения КПП являются независимым фактором риска развития рестеноза при СД 2 типа (отношение шансов – 2,659 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,431–4,940,  $p = 0,002$ ) [37]. Уже через шесть месяцев у пациентов с высокими значениями КПП (> 170 Ед/мл) частота рестенозирования была значительно выше ( $p < 0,001$ ). Согласно результатам, полученным К. Kiuchi и соавт., по-



Участие конечных продуктов гликирования в формировании атеросклеротической бляшки

эндокринология



вышение КПП прямо коррелировало со степенью стенозирования коронарных артерий, обратно – с фракцией выброса левого желудочка, а также ассоциировалось с более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии [38]. А. Simm и соавт. показали, что значения КПП влияли на риск летального исхода у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства [39]. В работах R. Meerwaldt и соавт., а также V. Jakus и соавт. сообщалось, что снижение уровня КПП служило доказательством эффективности проведенной реваскуляризации у больных СД 2 типа [40–42].

Увеличение уровня КПП у пациентов с СД 1 типа влияло на частоту развития сердечно-сосудистых событий, независимо от наличия других факторов риска, таких как возраст, индекс массы тела, курение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия [43].

Согласно результатам проспективного исследования EURODIAB, у больных СД 1 типа увеличение артериального давления было напрямую связано с высокими значениями КПП [44]. У больных СД уровень рКПП коррелировал с толщиной комплекса «интима – медиа» брахиоцефальных артерий [45]. В нескольких экспериментальных исследованиях установлено, что КПП могут участвовать в образовании неинтими в месте повреждения. Z. Zhou и соавт. отметили, что у крыс, больных СД, при значительном увеличении уровня КПП повышалась иммунореактивность рКПП и S100/calgranulins в ответ на травматическое воздействие баллона в сонной артерии [46].

В условиях *in vitro* и *in vivo* предотвращение связывания рКПП с лигандом снижало пролиферацию эндотелиоцитов.

КПП также могут оказывать влияние на целостность структуры сосудистой стенки. В частности, чрезмерное гликирование молекул ВМ, таких как коллаген, может нарушать как клеточно-мембранные, так и межмембранные взаимодействия [47].

Для диабетической кардиомиопатии характерны гипертрофия и формирование патологического фиброза миокарда, что в конечном итоге приводит к диастолической дисфункции. Доказано, что эти процессы напрямую зависят от степени компенсации углеводного обмена, скорости снижения уровня гликированного гемоглобина. Однако в настоящее время в качестве основной причины ее развития рассматривают накопление КПП [48]. Взаимодействие КПП с внутриклеточными белками, в частности с основным фактором роста фибробластов (Basic Fibroblast Growth Factor –  $\beta$ -FGF), значительно стимулирует фиброзирование миокарда [49].  $\beta$ -FGF – мощный модулятор клеточной дифференцировки, пролиферации и подвижности клеток [50].

Активация фибробластов в условиях гипергликемии обусловлена ускорением полиолового шунта, значительным повышением концентрации глюкозо-6-фосфата, фруктозы и фруктозо-3-фосфата, активацией С-протеинкиназы, окислительного стресса и гликирования факторов роста фибробластов [51, 52]. При неферментативном анаэробном гликолизе внутри клетки накапливаются дикарбонилы, которые признаются одними из основных участников сшивания белков [53]. Это приводит к патологической, неконтролируемой работе фибробластов. Они начинают активно пролиферировать, разрушать старый и синтезировать новый коллаген. Это приводит к перестройке стенки сосудов и, как следствие, к фиброзу.

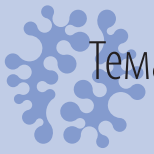
На индукцию фиброза также влияют рКПП – регулируют трансформирующий фактор роста  $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$  – TGF- $\beta$ ) [53]. Гликирование TGF- $\beta$  увеличивает синтез коллагена 3, 4 ( $\alpha$ -3), 5 и 6-го типов, а также ламинина и фибронектина в ВМ [54]. R. Petrova и соавт. обнаружили, что чрезмерная экспрессия рКПП у трансгенных особей снижала внутриклеточную концентрацию кальция как во время

систола, так и во время диастолы [55]. Была также выявлена обратная связь между уровнем КПП в перикардиальной жидкости и фракцией выброса левого желудочка [56, 57].

Метилгексиллированные производные КПП активируют мРНК кардиальных рКПП, что стимулирует развитие сократительной дисфункции кардиомиоцитов. Накопление метилгексиллированных производных КПП приводит к деполаризации митохондриального мембранного потенциала, снижению инактивации гликоген синтазы киназы  $3\beta$  в миокарде, что вызывает замедление регенерации (TR90) [58]. Стимуляция рецепторов  $\gamma$ , активируемых пероксисомными пролифераторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors  $\gamma$  – PPAR- $\gamma$ ), способствует снижению уровня рКПП.

В ряде работ были проанализированы эффекты агониста PPAR- $\gamma$  (росиглитазон) у животных. Полученные данные свидетельствовали о важной роли рКПП в инициации фиброза [59].

В исследовании, проведенном R.D. Semba и соавт., было подтверждено участие КПП и их рецепторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в период постменопаузы [60]. Высокий уровень КПП (95% ДИ 1,08–3,48,  $p = 0,026$ ) и рКПП (95% ДИ 0,98–1,65,  $p = 0,07$ ) также ассоциировался с высокой смертностью среди женщин старшей возрастной группы, имевших нарушения углеводного обмена. В другом исследовании, проведенном Y. Kouyama и соавт., установлено, что сывороточные уровни рКПП коррелировали с классами Функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов и низкой фракцией выброса [61]. Выдвинуто предположение, что рКПП являются независимым фактором развития диастолической дисфункции. K. Sugaya и соавт. подтвердили участие КПП в воспалительных процессах. В частности, в исследовании (длительность наблю-



дения – 18 лет) выявлена связь между высокими значениями сыровоточного КППГ и увеличением количества летальных случаев у пациенток с СД 2 типа в исходе ишемической болезни сердца [30]. Особый интерес представляют результаты иммуногистохимического анализа и вестерн-блоттинга 60 атеросклеротических бляшек, полученных в результате каротидной эндартерэктомии. Так, при СД 2 типа уровень макрофагов, рКППГ, Т-лимфоцитов, HLA-DR<sup>+</sup>, NF-κB, COX-2/mPGES-1, липидов и MMP был достоверно выше ( $p < 0,0001$ ). При этом экспрессия рКППГ, COX-2/mPGES-1 и MMP линейно коррелировала с уровнем гликированного гемоглобина в плазме [62]. В ходе интервенционного исследования установлено, что лечение статинами до каротидной эндартерэктомии снижает не только активность воспаления, но и экспрессию рКППГ. В исследовании *in vivo* дезактивирование рКППГ ассоциировалось со снижением степени поврежде-

ния миоцитов, о чем свидетельствовало уменьшение уровня ЛПНП, продуктов с низким содержанием гликозидов – СМЛ и пентосидина, улучшение скорости функционального восстановления и синтеза аденозинтрифосфата [63]. Более того, согласно результатам иммуногистохимического исследования, у мышей с модифицированным рКППН, несмотря на наличие СД 2 типа, активность ключевых маркеров апоптоза, таких как каспаза-3 и цитохром С, была снижена. Отмечено негативное влияние КППГ на рецепторы рианодина [4] и SER-CA2a [5] в кардиомиоцитах. Нарушение их функции приводит к изменениям гомеостаза кальция и последующему развитию диабетической кардиомиопатии [35, 36]. Фибриноген состоит из трех пар неидентичных цепей, стабилизированных несколькими дисульфидными связями. Известно, что концентрация фибриногена и скорость образования сгустка

не зависят от наличия нарушений углеводного обмена [58], однако при диабете высокие уровни КППГ обуславливают нарушение гомеостаза и активацию атеросклеротических процессов. Гликирование фибриногена, активного участника свертывающей системы крови, приводит к замедлению фибринолиза и образованию в дальнейшем тромбогенной фибриновой сети [57].

### Заключение

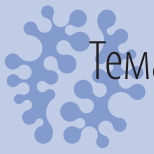
Ускоренное гликирование белков и накопление КППГ играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД. КППГ следует рассматривать в качестве маркеров развития воспалительных процессов и окислительного стресса. Изучение механизмов регуляции взаимодействия КППГ и их рецепторов позволит разработать методы предотвращения развития осложнений, связанных с хронической гипергликемией. ☼

### Литература

1. Timmis A.D. Diabetic heart disease: clinical considerations // *Heart*. 2001. Vol. 85. № 4. P. 463–469.
2. Bidasee K.R., Nallani K., Yu Y. et al. Chronic diabetes increases advanced glycation end products on cardiac ryanodine receptors/calcium-release channels // *Diabetes*. 2003. Vol. 52. № 7. P. 1825–1836.
3. Bidasee K.R., Zhang Y., Shao C.H. et al. Diabetes increases formation of advanced glycation end products on Sarco(endo)plasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. № 2. P. 463–473.
4. Yan S.F., Ramasamy R., Schmidt A.M. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease // *Expert Rev. Mol. Med.* 2009. Vol. 11. P. e9.
5. Ziemann S.J., Kass D.A. Advanced glycation endproduct crosslinking in the cardiovascular system: potential therapeutic target for cardiovascular disease // *Drugs*. 2004. Vol. 64. № 5. P. 459–470.
6. Pigeon H., Poumès-Ballihaut C., Zucchi H. et al. Aged human skin is more susceptible than young skin to accumulate advanced glycoxidation products induced by sun exposure // *J. Aging Sci.* 2013. Vol. 1. № 3. P. 1–5.
7. Fishman S.L., Sonmez H., Basman C. et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review // *Mol. Med.* 2018. Vol. 24. № 1. P. 59.
8. Koyama Y., Takeishi Y., Arimoto T. et al. High serum level of pentosidine, an advanced glycation end product (AGE), is a risk factor of patients with heart failure // *J. Card. Fail.* 2007. Vol. 13. № 3. P. 199–206.
9. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging // *Annu. Rev. Med.* 1995. Vol. 46. P. 223–234.
10. Paul R.G., Bailey A.J. The effect of advanced glycation end-product formation upon cell-matrix interactions // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 1999. Vol. 31. № 6. P. 653–660.
11. Said G., Guilbert M., Millerot-Serruot E. et al. Impact of carbamylation and glycation of collagen type I on migration of HT1080 human fibrosarcoma cells // *Int. J. Oncol.* 2012. Vol. 40. № 6. P. 1797–1804.
12. Candido R., Forbes J.M., Thomas M.C. et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes // *Circ. Res.* 2003. Vol. 92. № 7. P. 785–792.
13. Facchini F.S., Hua N.W., Reaven G.M., Stoohs R.A. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? // *Free Radic. Biol. Med.* 2000. Vol. 29. № 12. P. 1302–1306.
14. Cai W., He J.C., Zhu L. et al. High levels of dietary advanced glycation end products transform low-density lipoprotein into a potent redox-sensitive mitogen-activated protein kinase stimulant in diabetic patients // *Circulation*. 2004. Vol. 110. № 3. P. 285–291.
15. Sobal G., Menzel E.J., Sinzinger H. Calcium antagonists as inhibitors of in vitro low density lipoprotein oxidation and glycation // *Biochem. Pharmacol.* 2001. Vol. 61. № 3. P. 373–379.
16. Yan S.D., Schmidt A.M., Anderson G.M. et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation



- end products with their receptors/binding proteins // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269. № 13. P. 9889–9897.
17. *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. № 7. P. 816–822.
  18. *Neumann A., Schinzel R., Palm D. et al.* High molecular weight hyaluronic acid inhibits advanced glycation end-product-induced NF-kappaB activation and cytokine expression // *FEBS Lett.* 1999. Vol. 453. № 3. P. 283–287.
  19. *Basta G., Schmidt A.M., De Caterina R.* Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes // *Cardiovasc. Res.* 2004. Vol. 63. № 4. P. 582–592.
  20. *Huttunen H.J., Fages C., Rauvala H.* Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated neurite outgrowth and activation of NF-kappaB require the cytoplasmic domain of the receptor but different downstream signaling pathways // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. № 28. P. 19919–19924.
  21. *Neeper 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. № 21. P. 14998–15004.
  22. *Leclerc E., Fritz G., Vetter S.W., Heizmann C.W.* Binding of S100 proteins to RAGE: an update // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1793. № 6. P. 993–1007.
  23. *Sturchler E., Galichet A., Weibel M. et al.* Site-specific blockade of RAGE-Vd prevents amyloid-beta oligomer neurotoxicity // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28. № 20. P. 5149–5158.
  24. *McDonald D.R., Bamberger M.E., Combs C.K., Landreth G.E.* beta-Amyloid fibrils activate parallel mitogen-activated protein kinase pathways in microglia and THP1 monocytes // *J. Neurosci.* 1998. Vol. 18. № 12. P. 4451–4460.
  25. *Yan S.D., Chen X., Fu J. et al.* RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease // *Nature.* 1996. Vol. 382. № 6593. P. 685–691.
  26. *Deane R., Du Yan S., Subramanyam R.K. et al.* RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. № 7. P. 907–913.
  27. *Taguchi A., Blood D.C., del Toro G. et al.* Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases // *Nature.* 2000. Vol. 405. № 6784. P. 354–360.
  28. *Hofmann M.A., Drury S., Fu C. et al.* RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides // *Cell.* 1999. Vol. 97. № 7. P. 889–901.
  29. *Yan S.D., Zhu H., Zhu A. et al.* Receptor-dependent cell stress and amyloid accumulation in systemic amyloidosis // *Nat. Med.* 2000. Vol. 6. № 6. P. 643–651.
  30. *Sugaya K., Fukagawa T., Matsumoto K. et al.* Three genes in the human MHC class III region near the junction with the class II: gene for receptor of advanced glycosylation end products, PBX2 homeobox gene and a notch homolog, human counterpart of mouse mammary tumor gene int-3 // *Genomics.* 1994. Vol. 23. № 2. P. 408–419.
  31. *Wautier J.L., Wautier M.P., Schmidt A.M. et al.* Advanced glycation end products (AGEs) on the surface of diabetic erythrocytes bind to the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: a link between surface-associated AGEs and diabetic complications // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. № 16. P. 7742–7746.
  32. *Basu A.K., Wood M.L., Niedernhofer L.J. et al.* Mutagenic and genotoxic effects of three vinyl chloride-induced DNA lesions: 1,N6-etheno-adenine, 3,N4-etheno-cytosine, and 4-amino-5-(imidazol-2-yl)imidazole // *Biochemistry.* 1993. Vol. 32. № 47. P. 12793–12801.
  33. *Dianzani M.U.* Lipid peroxidation and cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1993. Vol. 15. № 2. P. 125–147.
  34. *Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M.* Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes // *Endocr. Rev.* 2002. Vol. 23. № 5. P. 599–622.
  35. *He C.J., Zheng F., Stitt A. et al.* Differential expression of renal AGE-receptor genes in NOD mice: possible role in non-obese diabetic renal disease // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58. № 5. P. 1931–1940.
  36. *Pugliese G., Pricci F., Iacobini C. et al.* Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/AGE receptor 3 knockout mice // *FASEB J.* 2001. Vol. 15. № 13. P. 2471–2479.
  37. *Choi E.Y., Kwon H.M., Ahn C.W. et al.* Serum levels of advanced glycation end products are associated with in-stent restenosis in diabetic patients // *Yonsei Med. J.* 2005. Vol. 46. № 1. P. 78–85.
  38. *Kiuchi K., Nejima J., Takano T. et al.* Increased serum concentrations of advanced glycation end products: a marker of coronary artery disease activity in type 2 diabetic patients // *Heart.* 2001. Vol. 85. № 1. P. 87–91.
  39. *Simm A., Wagner J., Gursinsky T. et al.* Advanced glycation endproducts: a biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? // *Exp. Gerontol.* 2007. Vol. 42. № 7. P. 668–675.
  40. *Meerwaldt R., Links T., Zeebregts C. et al.* The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes // *Cardiovasc. Diabetol.* 2008. Vol. 7. P. 29.
  41. *Meerwaldt R., van der Vaart M.G., van Dam G.M. et al.* Clinical relevance of advanced glycation end-products for vascular surgery // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2008. Vol. 36. № 2. P. 125–131.
  42. *Jakus V., Rietbrock N.* Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications // *Physiol. Res.* 2004. Vol. 53. № 2. P. 131–142.
  43. *Nin J.W., Jorsal A., Ferreira I. et al.* Higher plasma levels of advanced glycation end products are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 12-year follow-up study // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 2. P. 442–447.
  44. *Schram M.T., Schalkwijk C.G., Bootsma A.H. et al.* Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study // *Hypertension.* 2005. Vol. 46. № 1. P. 232–237.
  45. *Lopes-Virella M.F., Hunt K.J., Baker N.L. et al.* Levels of oxidized LDL and advanced glycation end products-modified



- Ildl in circulating immune complexes are strongly associated with increased levels of carotid intima-media thickness and its progression in type 1 diabetes // *Diabetes*. 2010. Vol. 60. № 2. P. 582–589.
46. Zhou Z., Wang K., Penn M.S. et al. Receptor for AGE (RAGE) mediates neointimal formation in response to arterial injury // *Circulation*. 2003. Vol. 107. № 17. P. 2238–2243.
  47. Tanaka S., Avigad G., Brodsky B., Eikenberry E.F. Glycation induces expansion of the molecular packing of collagen // *J. Mol. Biol.* 1988. Vol. 203. № 2. P. 495–505.
  48. Han D., Yamamoto Y., Munesue S. et al. Induction of receptor for advanced glycation end products by insufficient leptin action triggers pancreatic  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes // *Genes Cells*. 2013. Vol. 18. № 4. P. 302–314.
  49. Giardino I., Edelstein D., Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 94. № 1. P. 110–117.
  50. Jandeleit-Dahm K., Cooper M.E. The role of AGEs in cardiovascular disease // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14. № 10. P. 979–986.
  51. Stepan J., Tran H., Benjo A.M. et al. Alagebrium in combination with exercise ameliorates age-associated ventricular and vascular stiffness // *Exp. Gerontol.* 2012. Vol. 47. № 8. P. 565–572.
  52. Thornalley P.J., Langborg A., Minhas H.S. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose // *Biochem. J.* 1999. Vol. 344. Pt. 1. P. 109–116.
  53. Yamagishi S., Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2010. Vol. 3. № 2. P. 101–108.
  54. Throckmorton D.C., Brogden A.P., Min B. et al. PDGF and TGF-beta mediate collagen production by mesangial cells exposed to advanced glycosylation end products // *Kidney Int.* 1995. Vol. 48. № 1. P. 111–117.
  55. Petrova R., Yamamoto Y., Muraki K. et al. Advanced glycation endproduct-induced calcium handling impairment in mouse cardiac myocytes // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002. Vol. 34. № 10. P. 1425–1431.
  56. Hartog J.W., Voors A.A., Bakker S.J. et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications // *Eur. J. Heart Fail.* 2007. Vol. 9. № 12. P. 1146–1155.
  57. Simm A., Müller B., Nass N. et al. Protein glycation – between tissue aging and protection // *Exp. Gerontol.* 2015. Vol. 68. P. 71–75.
  58. Ma H., Li S.Y., Xu P. et al. Advanced glycation endproduct (AGE) accumulation and AGE receptor (RAGE) up-regulation contribute to the onset of diabetic cardiomyopathy // *J. Cell. Mol. Med.* 2009. Vol. 13. № 8B. P. 1751–1764.
  59. Ihm S.H., Chang K., Kim H.Y. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation attenuates cardiac fibrosis in type 2 diabetic rats: the effect of rosiglitazone on myocardial expression of receptor for advanced glycation end products and of connective tissue growth factor // *Basic. Res. Cardiol.* 2010. Vol. 105. № 3. P. 399–407.
  60. Semba R.D., Ferrucci L., Sun K. et al. Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women // *Aging Clin. Exp. Res.* 2009. Vol. 21. № 2. P. 182–190.
  61. 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. № 12. P. 2587–2593.
  62. Cipollone F., Iezzi A., Fazia M. et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control // *Circulation*. 2003. Vol. 108. № 9. P. 1070–1077.
  63. Bucciarelli L.G., Ananthakrishnan R., Hwang Y.C. et al. RAGE and modulation of ischemic injury in the diabetic myocardium // *Diabetes*. 2008. Vol. 57. № 7. P. 1941–1951.

## The Role of Glycation End Products and Their Receptors in the Development of Diabetes Complications

E.V. Ivannikova, PhD, O.M. Smirnova, DM, Prof.

*National Medical Research Center for Endocrinology*

Contact person: Ekaterina Vladimirovna Ivannikova, doc.ivannikova@gmail.com

*Diabetic complications appear to be multifactorial in origin, but in particular, the biochemical process of advanced glycation, which is accelerated in diabetes as a result of chronic hyperglycemia and increased oxidative stress, has been postulated to play a central role in these disorders. The presence and accumulation of advanced glycation end-products (AGEs) in many different cell types affect extracellular and intracellular structure and function. AGEs contribute to a variety of microvascular and macrovascular complications through the formation of cross-links between molecules in the basement membrane of the extracellular matrix and by engaging the receptor for advanced glycation end products.*

*These biological effects translate to accelerated plaque formation in diabetes as well as increased cardiac fibrosis with consequent effects on cardiac function. The purpose of this review is to discuss the role of AGEs in cardiovascular disease and in particular in heart failure.*

**Key words:** advanced glycation end-products, growth factors, receptor for advanced glycation end-products, diabetes mellitus, coronary artery disease