

КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Шевцова А. И., Ткаченко В. А.

Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины, Днепр, Украина

Конечные продукты гликирования (КПГ) – гетерогенная группа веществ, образующихся при взаимодействии сахаров и активных карбонильных соединений с белками и липидами. Цель данного обзора – обсуждение роли КПГ и их рецепторов (RAGE) в патогенезе и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, не связанных с диабетом. Рассмотрены новые подходы к лечению сердечной недостаточности на основе регуляции содержания КПГ и RAGE.

Ключевые слова: гликирование, рецепторы, сердечно-сосудистые заболевания, лечение.

Конечные продукты гликирования (КПГ, advanced glycation end products или AGE) – группа соединений, формирующихся при взаимодействии белков, нуклеиновых кислот и аминокислот с редуцирующими сахарами или активными карбонильными соединениями (АКС). Традиционно образование и токсические эффекты КПГ и АКС в организме человека связывали с длительной гипергликемией, обусловленной сахарным диабетом. Однако работы последних лет свидетельствуют о значительно более широком спектре патологических состояний, ассоциированных с накоплением этих продуктов. Показано, что концентрация КПГ увеличивается при старении организма [1], воспалении и нефропатии [2], атеросклерозе [3], нейродегенеративных [4] и других заболеваниях. В настоящем обзоре акцентируется внимание на путях образования и метаболизме КПГ при сердечно-сосудистых заболеваниях и рассматриваются новые терапевтические подходы к лечению сердечной недостаточности на основе регуляции уровня КПГ и их рецепторов.

Пути образования и метаболизм конечных продуктов гликирования

Источником КПГ в организме могут быть пищевые продукты, прошедшие обработку при высокой температуре (экзогенные КПГ), а также метаболические процессы, которые могут привести к образованию эндогенных КПГ. Наиболее существенный вклад в формирование последних вносят реакции неферментативного гликирования, образование АКС в процессе метаболизма глюкозы и окислительный стресс. Известно, что неферментативное гликирование начинается с образования основания Шиффа и продуктов Амадори при взаимодействии глюкозы или фруктозы с аминокислотами, азотистыми основаниями и фосфолипидами. В ходе последующих реакций расщепления, дегидратации, окисления и конденсации эти ранние продукты гликирования превращаются в стабильные КПГ. Продукты гликолиза – глицеральдегидфосфат и диоксиацетонфосфат – могут превращаться в такие АКС, как глиоксаль и метилглиоксаль. Эти вещества медленно метаболизируются, а их реактогенность в отношении взаимодействия с белками в 10-20 тысяч раз превышает таковую глюкозы и фруктозы [5].

Помимо гликолитического распада глюкозы, источником АКС может быть также полиоловый путь превращения глюкозы, который происходит под действием НАДФН-содержащей альдозоредуктазы и НАД-содержащей сорбитолдегидрогеназы. В нормальных условиях этот путь незначителен и метаболически направлен на образование фруктозы и синтез глюкозаминов. Однако при патологических состояниях значительная часть глюкозы вовлекается в этот процесс, что приводит к образованию таких АКС, как глюкозон и дезокси-глюкозон с последующим формированием КПГ [6].

АКС могут образоваться также при активации окисления липидов и нуклеотидов, в ходе метаболизма кетоновых тел, при распаде треонина и глицина. В настоящее время в тканях человека и животных идентифицировано около 20 типов АКС, образующихся ферментативными и неферментативными путями [7]. АКС инактивируются при участии глутатиона и специфических ферментов: глиоксалазы I и II, альдегиддегидрогеназы и редуктазы. Нарушение их активности приводит к накоплению КПГ-модифицированных белков и нарушению их функций.

Гликирование происходит во всех тканях и биологических жидкостях организма человека: даже в нормальных физиологических условиях от 1 до 5% белков содержат КПГ-модифицированные участки. Такие белки распознаются убиквитин-протеасомной системой и подвергаются протеолизу с образованием гликированных пептидов и модифицированных аминокислот. Деградация внутриклеточных КПГ-модифицированных белков может происходить также под действием лизосомальных ферментов, а внеклеточных – под действием матриксных металлопротеиназ. Продукты гидролиза поступают в кровь и экскретируются в основном с мочой. При нарушении их выведения увеличивается содержание КПГ в крови и разных тканях, в том числе в сердечной мышце и в паренхиме почек [8].

Рецепторы конечных продуктов гликирования

Метаболизм КПГ не ограничивается их образованием и выведением. Циркулирующие КПГ связываются с рецепторами и активируют в клетках целый ряд сигнальных систем, ответ-

ственных за иммунные и воспалительные реакции, процессы апоптоза, пролиферации и клеточной миграции [9]. Специфические рецепторы КПП (receptors for advanced glycated end-products или RAGE) относятся к суперсемейству иммуноглобулиновых белков и представлены 4 формами: полноцепочечная форма, укороченная с N-конца и укороченная с C-конца, которая имеет 2 изоформы – sRAGE и esRAGE. Лигандами RAGE, помимо КПП, могут быть несколько членов суперсемейства протеина S100, β -амилоиды и амфотерин.

Кроме описанных выше, обнаружены еще несколько типов КПП-связывающих рецепторов, обозначаемых как AGER, среди которых особое место занимает комплекс AGE-R3/galectin-3. Этот комплекс обеспечивает процессы миграции, адгезии, роста и дифференцировки клеток, а также модуляции иммунного ответа [10]. Показано, что комплекс AGE-R3/galectin-3 совместно с RAGE принимает участие в дифференцировке гладкомышечных клеток сосудов и развитии атеросклеротических изменений сосудистой эндотелия [11].

Рецепторы КПП присутствуют на поверхности клеток практически всех тканей: в небольших количествах найдены в клетках мышц, сердца, печени, мозга, легких, почек, тимуса и панкреатической железы, обнаружены на плазматических мембранах макрофагов и адипоцитов, растворимые формы присутствуют в крови и интерстициальной жидкости. Связывание КПП с рецепторами не только приводит к их деградации, но и вызывает включение разных механизмов внутриклеточной сигнализации, регулирующих транскрипцию генов цитокинов, хемокинов и их рецепторов, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ, а также пролиферацию, дифференцировку, выживание и миграцию клеток, фагоцитоз и аутофагию. Следует подчеркнуть, что активируемые сигнальные пути и последствия взаимодействия КПП с RAGE зависят от типа клетки, идентичности и локальной концентрации их лигандов, поэтому патологические эффекты КПП следует рассматривать в контексте их специфического воздействия на определенные клетки и ткани [12,13]. Нарушение равновесия в системе КПП-RAGE провоцирует карбонильный стресс и сопровождается патологическими изменениями в разных тканях.

Роль КПП и RAGE в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Патогенетические эффекты КПП могут быть результатом их непосредственного влияния на структуру и функции макромолекул, либо же проявляться как следствие их взаимодействия с рецепторами.

Рецептор-независимые кардиотоксические эффекты КПП

В ряде исследований показано, что карбонильный стресс сопровождается дисфункцией митохондриальных белков [14], увеличением образования АФК [15] и нарушением взаимодействия клеток с ЭЦМ. Последнее объясняется

тем, что внеклеточное накопление КПП вызывает изменения структуры и функций компонентов матрикса. Так, КПП-модификации коллагена I типа изменяют его способность связывать растворимые белки плазмы, в том числе липопротеины низкой плотности и иммуноглобулины G, вследствие чего развивается проатерогенное состояние [16]. Гликирование белков базальной мембраны (коллагена IV типа, ламинина, гепарансульфат-протеогликанов и др.) способствует образованию поперечных швов, утолщению базальной мембраны, снижению эластичности сосудистой стенки и ускоренному развитию атеросклероза [17]. Недавно установлена особая роль в развитии сердечно-сосудистых нарушений высокомолекулярных КПП (ВМКПП). В экспериментальных исследованиях показано, что инъекции ВМКПП вызывали у крыс сердечную дисфункцию, характеризующуюся гипертрофией стенки, увеличенной сферичностью сердца, снижением его сократимости при сохранении фракции сердечного выброса. Длительная инфузия ВМКПП индуцировала выраженный фиброз сердца [4, 18].

Нарушение функций эндотелия при карбонильном стрессе может быть вызвано не только изменениями его структурных белков, но и нарушением их взаимодействия с белками плазмы. Так, в опытах *in vitro* показано, что инкубация эндотелиальных клеток с гликированным альбумином приводит к уменьшению метаболической и пролиферативной активности, снижению жизнеспособности клеток эндотелия, усилению их прокоагулянтных свойств и активации воспалительных реакций [19].

Карбонильный стресс и образование КПП вызывают также структурно функциональные изменения факторов свертывания крови – антитромбина III, тромбомодулина, проконвертина и фактора Виллебранда. При этом создаются условия для формирования прокоагулянтного состояния системы гемостаза. КПП также влияют на стабилизацию фибринового сгустка, снижая продукцию антитромботического простациклина PG-I2 и активность гликированного плазматина на фоне увеличения содержания ингибитора активатора плазминогена PAI-1 [12].

КПП-модификации приводят к изменению свойств липопротеинов крови. Так, модификация липопротеинов низкой плотности (ЛНП) метилглиоксалем индуцирует их превращение в мелкие, более плотные частицы с высокой аффинностью к сульфатированным протеогликанам артериальной стенки [20]. С другой стороны, метилглиоксаль вызывает реструктуризацию апопротеина A1, что приводит к увеличению массы липопротеинов высокой плотности (ЛВП), снижению их стабильности и времени полужизни [21]. Такой разнонаправленный эффект метилглиоксала на ЛНП и ЛВП способствует развитию атеросклероза.

Повреждающее действие КПП на кардиомиоциты связывают также с активацией воспаления и индукцией апоптоза – процессов, патогенетически связанных с развитием атеросклероза

и острого инфаркта миокарда. Показано, что разрыв атеросклеротической бляшки сопровождается высвобождением в кровь медиаторов воспаления и ассоциирован с увеличением в сосудистом русле содержания АКС и КППГ, в частности, метилглиоксала и карбоксиметиллизина. Иммуногистохимические исследования выявили накопление КППГ преимущественно в макрофагах вокруг некротической коры поврежденной атеросклеротической бляшки и их колокализацию с каспазой-3. При этом содержание мРНК, кодирующей экспрессию глиоксалазы, – основного фермента детоксикации КППГ, – в поврежденной бляшке было на 13% ниже, чем в стабильной [22].

Рецептор-зависимые эффекты КППГ, ведущие к ССЗ, обусловлены активацией процессов воспаления, апоптоза, ангиогенеза, кальцификации и генерации АФК в эндотелиоцитах, клетках гладкой мускулатуры, моноцитарно-макрофагальной системы и тромбоцитах. Еще в 90-х годах установлено, что связывание КППГ, в особенности карбоксиметиллизина, с RAGE на поверхности моноцитов индуцирует продукцию интерлейкина 1, фактора некроза опухоли, а также инсулиноподобного фактора роста, что ведет к усилению воспалительных реакций и процессов хемотаксиса. Помимо того, включение оси КППГ-RAGE ведет к усиленной генерации активных форм кислорода НАДФ-оксидазой и индуцирует экспрессию ядерного фактора NF-κB. Этот фактор активирует клетки, несущие на своей поверхности белковые комплексы S100/calgranulin и HMGB1, которые взаимодействуют с Toll-like рецепторами и запускают воспалительный процесс [23]. Воспалительные реакции провоцируют отложение кальция в сосудистом русле и в сердечной ткани, причем характер кальцификации зависит от типа рецептора, с которым связываются КППГ. Показано, что микрокальцификация способствует формированию атеросклеротической бляшки, в то время как макрокальцификация препятствует воспалению и стабилизирует атеросклеротическую бляшку [24]. К сожалению, пока мало известно о молекулярных механизмах, регулирующих адаптивный переход от микро- к макрокальцификации и стабилизацию атеросклеротической бляшки, хотя их понимание может быть основой для разработки новых подходов к лечению ишемической болезни сердца.

Ингибиторы карбонильного стресса в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

К настоящему времени накопилось достаточное количество данных, свидетельствующих о перспективности использования ингибиторов карбонильного стресса в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Среди множества предлагаемых препаратов и биологически активных веществ с антигликирующим действием мы акцентируем внимание на тех из них, которые уже используются в кардиологии или могут проявлять кардиопротекторные свойства.

Классическим антигликирующим препара-

том считается аминогуанидин, или пиоглютазон. Первоначально было показано, что он может быть эффективен в предупреждении или замедлении фибрирования сосудов и развития диастолической дисфункции миокарда у пожилых людей и животных с экспериментальным диабетом, поскольку может разрушать перекрестные сшивки в молекулах коллагена [17]. Исследования эффективности аминогуанидина, проведенные в рамках программы АСТИОН-I у 690 пациентов с диабетом 1-го типа, осложненным нефропатией и ретинопатией, продемонстрировали успешность этого препарата при длительном применении в отношении снижения протеинурии и предотвращения снижения скорости клубочковой фильтрации, хотя у некоторых пациентов наблюдалось прогрессирование ретинопатии [25]. Однако исследования 599 пациентов с диабетом 2-го типа и нефропатией в рамках следующей программы АСТИОН-II показали, что аминогуанидин может вызывать побочные эффекты, такие как симптомы гриппа, печеночные аномалии, желудочно-кишечные расстройства и анемию, что привело к завершению программы раньше запланированного срока [26].

Особый интерес представляют биофлавоноиды, один из которых – кверцетин – широко используется в кардиологии. Помимо антиоксидантной активности, он может дозо-зависимо ингибировать образование КППГ путем связывания АКС; при этом комплексы кверцетин-АКС сохраняют антиоксидантную активность [27]. Дальнейшие исследования показали, что эти эффекты кверцетина обусловлены его способностью регулировать экспрессию и активность ферментов, нейтрализующих активные карбонильные соединения [28]. Аналогичным действием обладают и другие флавоноиды, причем эффективность их действия зависит от дозы, длительности и способа применения [29]. Поскольку флавоноиды, как правило, плохо растворимы в воде, постоянно предпринимаются попытки увеличить их биодоступность. Хорошие результаты показал корвитин – водорастворимый препарат кверцетина [30]. Недавно был предложен препарат 5,7-ди-О-ацетил-бризон, структурный аналог биофлавоноида хризона, который имеет большую растворимость в воде, сохраняя при этом способность связывать метилглиоксаль и оказывать противовоспалительный эффект, снижая тем самым риск развития инфаркта миокарда [31].

Статины и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента также снижают токсические эффекты КППГ, подавляя экспрессию RAGE и увеличивая уровень растворимых рецепторов к этим продуктам [32]. Установлено, что препроцедурная терапия статинами уменьшает риск некротизирования тканей после реваскуляризации благодаря их способности увеличивать поглощение КППГ и АФК растворимыми рецепторами, а также ингибировать синтез матриксных металлопротеиназ, ответственных за разрыв атеросклеротических бляшек [33]. Получены первые положительные результаты при использовании

рекомбинантных sRAGE в лечении воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваний [34]. Недавно появилась работа, в которой обсуждаются кардиопротекторные свойства сульфатированных полисахаридов и глицирризина. В основе их действия лежит способность ингибировать димеризацию RAGE и их связывание с лиганда-

ми, вызывающими воспалительный ответ [35]. Таким образом, ингибирование процессов образования КПП и их взаимодействия с RAGE при одновременном увеличении циркулирующих рецепторов к КПП открывают новые перспективы в лечении воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Accumulation of advanced glycation end-products in aging male Fischer 344 rats during long-term feeding of various dietary carbohydrates / L. B. Lingelbach [et al.] // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130, № 5. – P. 1247-1255. – doi: 10.1093/jn/130.5.1247.
2. Glycated peptides are associated with the variability of endothelial dysfunction in the cerebral vessels and the kidney in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study / L. Petrica [et al.] // *J. Diabetes Complications.* – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 230-237. – doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.014.
3. Deluyker, D. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs / D. Deluyker, L. Evens, V. Bito // *Amino Acids.* – 2017. – Vol. 49, № 9. – P. 1535-1541. – doi: 10.1007/s00726-017-2464-8.
4. Advanced glycation end-products and neurodegenerative diseases: mechanisms and perspective / J. Li [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2012. – Vol. 317, № 1-2. – P. 1-5. – doi: 10.1016/j.jns.2012.02.018.
5. Лозінська, Л. М. Біологічні аспекти неензиматичного глікозилювання / Л. М. Лозінська, Г. М. Семчишин // *Український біохімічний журнал.* – 2012. – Vol. 84, № 5. – С. 16-37.
6. Lorenzi, M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient / M. Lorenzi // *Exp. Diabetes Res.* – 2007. – Vol. 2007, № 16. – P. 1-10. – doi: 10.1155/2007/61038.
7. Advanced glycooxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation / G. Vistoli [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2013. – Vol. 47, № 1. – P. 3-27. – doi: 10.3109/10715762.2013.815348.
8. Rabbani, N. Dicarbonyl stress in cell and tissue dysfunction contributing to ageing and disease / N. Rabbani, P. J. Thornalley // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2015. – Vol. 458, № 2. – P. 221-226. – doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.140.
9. The biology of the receptor for advanced glycation end-products and its ligands / A. M. Schmidt [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2000. – Vol. 1498, № 2-3. – P. 99-111.
10. Role of galectin-3 as a receptor for advanced glycosylation end-products / F. Pricci [et al.] // *Kidney Int. Suppl.* – 2000. – Vol. 77. – P. 31-39.
11. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis / S. Menini [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2013. – Vol. 100. – P. 472-480. – doi: 10.1093/cvr/cvt206.
12. Role of advanced glycation end-products in cellular signaling / C. Ott [et al.] // *Redox. Biol.* – 2014. – Vol. 2. – P. 411-429. – doi: 10.1016/j.redox.2013.12.016.
13. Change in the Molecular Dimension of a RAGE-Ligand Complex Triggers RAGE Signaling / J. Xue [et al.] // *Structure.* – 2016. – Vol. 24, № 9. – P. 1509-1522. – doi: 10.1016/j.str.2016.06.021.
14. Implication of advanced glycation end products (Ages) and their receptor (Rage) on myocardial contractile and mitochondrial functions / R. Neviere [et al.] // *Glycoconj. J.* – 2016. – Vol. 33, № 4. – P. 607-617. – doi: 10.1007/s10719-016-9679-x.
15. Rabbani, N. Dicarbonyl proteome and genome damage in metabolic and vascular disease / N. Rabbani, P. J. Thornalley // *Biochem. Soc. Trans.* – 2014. – Vol. 42, № 2. – P. 425-432. – doi: 10.1042/BST20140018.
16. Studies on glycation of human low density lipoprotein: a functional insight into physico-chemical analysis / S. Ahmad [et al.] // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 167-171. – doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.08.037.
17. Aronson, D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes / D. Aronson // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 3-12. – doi: 10.1097/01.hjh.0000042892.24999.92.
18. Cross-linking versus RAGE: Cross-linking versus RAGE: How do high molecular weight advanced glycation products induce cardiac dysfunction? / D. Deluyker [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 210. – P. 100-108. – doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.095.
19. Oxidative Stress Mediated Cytotoxicity of Glycated Albumin: Comparative Analysis of Glycation by Glucose Metabolites / M. S. Khan [et al.] // *J. Fluoresc.* – 2015. – Vol. 25, № 6. – P. 1721-1726. – doi: 10.1007/s10895-015-1658-2.
20. Glycation of LDL by Methylglyoxal Increases Arterial Atherogenicity / N. Rabbani [et al.] // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60, № 7. – P. 1973-1980. – doi: 10.2337/db11-0085.
21. Arginine-directed glycation and decreased HDL plasma concentration and functionality / L. Godfrey [et al.] // *Diabetes.* – 2014. – № 4. – P. e134. – doi: 10.1038/nutd.2014.31.
22. Higher levels of advanced glycation end products in human carotid atherosclerotic plaques are associated with a rupture-pron phenotype / N. M. Hanssen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (17). – P. 1137-1146. – doi: 10.1093/eurheartj/ehd402.
23. Ramasamy, R. Advanced glycation endproducts: from precursors to RAGE: round and round we go / R. Ramasamy, S. F. Yan, A. M. Schmidt // *Amino Acids.* – 2012. – Vol. 42, № 4. – P. 1151-1161. – doi: 10.1007/s00726-010-0773-2.
24. The dark and bright side of atherosclerotic calcification / G. Pugliese [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 238, № 2. – P. 220-230. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.
25. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy / W. K. Bolton [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 32-40. – doi: 10.1159/000075627.
26. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (ACTION II) / B. I. Freedman [et al.] // *Control. Clin. Trials.* – 1999. – Vol. 20, № 5. – P. 493-510.

27. Quercetin inhibits advanced glycation end product formation by trapping methylglyoxal and glyoxal / X. Li [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2014. – Vol. 62 (50). – P. 12152-12158. – doi: 10.1021/jf504132x.
28. Influence of Quercetin and Its Methylglyoxal Adducts on the Formation of α -Dicarbonyl Compounds in a Lysine / Glucose Model System / G. Liu [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2017. – Vol. 65, № 10. – P. 2233-2239. – doi: 10.1021/acs.jafc.6b05811.
29. Glycation is regulated by isoflavones / J. M. Silvan [et al.] // *Food Funct.* – 2014. – Vol. 5, № 9. – P. 2036-2042. – doi: 10.1039/c4fo00260a.
30. The cardio- and neuroprotective effects of Corvitrin and 2-oxoglutarate in rats with pituitrin-isoproterenol-induced myocardial damage / V. Tkachenko [et al.] // *Biochem. Res. Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-11. – doi: 10.1155/2018/9302414.
31. Anti-glycation, Carbonyl Trapping and Anti-inflammatory Activities of Chrysin Derivatives / S. H. Hwang [et al.] // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23, № 7. – P. e1752. – doi: 10.3390/molecules23071752.
32. Prasad, K. Therapeutic Interventions for Advanced Glycation-End Products and its Receptor - Mediated Cardiovascular Disease / K. Prasad, S. Tiwari // *Curr. Pharm. Des.* – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 937-943. – doi: 10.2174/1381612822666161006143032.
33. Statins modulate feedback regulation mechanisms between advanced glycation end-products and C-reactive protein: evidence in patients with acute myocardial infarction / B. Paradela-Dobarro [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2013. – Vol. 49, № 4. – P. 512-518. – doi: 10.1016/j.ejps.2013.05.001.
34. Production and application of HMGB1 derived recombinant RAGE-antagonist peptide for anti-inflammatory therapy in acute lung injury / S. Lee [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2018. – Vol. 114. – P. 275-284. – doi: 10.1016/j.ejps.2017.12.019.
35. Inhibition of Homophilic Interactions and Ligand Binding of the Receptor for Advanced Glycation End Products by Heparin and Heparin-Related Carbohydrate Structures / A. Rouhiainen [et al.] // *Medicines.* – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. e79. – doi: 10.3390/medicines5030079.
5. Lozinska LM, Semchyshyn HM. Biologiczni aspekti neenzimaticznego glikoziljuvannja [Biological aspects of non-enzymatic glycosylation]. *Ukrainskij biokhimičeskij zhurnal* [The Ukrainian Biochemical Journal]. 2012;84(5):16-37. (Ukrainian).
6. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Exp. Diabetes Res.* 2007;2007(16):1-10. doi: 10.1155/2007/61038.
7. Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res.* 2013;47(1):3-27. doi: 10.3109/10715762.2013.815348.
8. Rabbani N, Thornalley PJ. Dicarbonyl stress in cell and tissue dysfunction contributing to ageing and disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015;458(2):221-226. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.140.
9. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end-products and its ligands. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000;1498(2-3):99-111.
10. Pricci F, Leto G, Amadio L, Iacobini C, Romeo G, Cordone S, Gradini R, Barsotti P, Liu FT, Di Mario U, Pugliese G. Role of galectin-3 as a receptor for advanced glycosylation end - products. *Kidney Int. Suppl.* 2000;77:31-39.
11. Menini S, Iacobini C, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Salvi L, Pesce CM, Relucenti M, Familiari G, Taurino M, Pugliese G. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2013;100:472-480. doi: 10.1093/cvr/cvt206.
12. Ott C, Jacobs K, Haucke E, Navarrete Santos A, Grune T, Simm A. Role of advanced glycation end-products in cellular signaling. *Redox. Biol.* 2014;2:411-429. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.016.
13. Xue J, Manigrasso M, Scalabrin M, Rai V, Reverdatto S, Burz DS, Fabris D, Schmidt AM, Shekhtman A. Change in the Molecular Dimension of a RAGE-Ligand Complex Triggers RAGE Signaling. *Structure.* 2016;24(9):1509-1522. doi: 10.1016/j.str.2016.06.021.
14. Nevriere R, Yu Y, Wang L, Tessier F, Boulanger E. Implication of advanced glycation end products (Ages) and their receptor (Rage) on myocardial contractile and mitochondrial functions. *Glycoconj. J.* 2016;33(4):607-617. doi: 10.1007/s10719-016-9679-x.
15. Rabbani N, Thornalley PJ. Dicarbonyl proteome and genome damage in metabolic and vascular disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2014;42(2):425-432. doi: 10.1042/BST20140018.
16. Ahmad S, Akhter F, Shahab U, Khan MS. Studies on glycation of human low density lipoprotein: a functional insight into physico-chemical analysis. *Int. J. Biol. Macromol.* 2013;62:167-171. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.08.037.
17. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J. Hypertens.* 2003;21(1):3-12. doi: 10.1097/01.hjh.0000042892.24999.92.
18. Deluyker D, Ferferieva V, Noben JP, Swennen Q, Bronckaers A, Lambrichts I, Rigo JM, Bito V. Cross-linking versus RAGE: How do high molecular weight advanced glycation products induce cardiac dysfunction? *Int. J. Cardiol.* 2016;210:100-108. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.095.
19. Khan MS, Tabrez S, Rabbani N, Shah A. Oxidative Stress Mediated Cytotoxicity of Glycated Albumin: Comparative Analysis of Glycation by Glucose Metabolites. *J. Fluoresc.* 2015;25(6):1721-1726. doi: 10.1007/s10895-015-1658-2.

References

1. Lingelbach LB, Mitchell AE, Rucker RB, Mc Donald RB. Accumulation of advanced glycation end-products in aging male Fischer 344 rats during long-term feeding of various dietary carbohydrates. *J. Nutr.* 2000;130(5):1247-1255. doi: 10.1093/jn/130.5.1247.
2. Petrica L, Vlad A, Gluhovschi G, Gadalean F, Dumitrascu V, Vlad D, Popescu R, Velciov S, Gluhovschi C, Bob F, Ursoniu S, Petrica M, Jianu DC. Glycated peptides are associated with the variability of endothelial dysfunction in the cerebral vessels and the kidney in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *J. Diabetes Complications.* 2015;29(2):230-237. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.014.
3. Deluyker D, Evens L, Bito V. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs. *Amino Acids.* 2017;49(9):1535-1541. doi: 10.1007/s00726-017-2464-8.
4. Li J, Liu D, Sun L, Lu Y, Zhang Z. Advanced glycation end-products and neurodegenerative diseases: mechanisms and perspective. *J. Neurol. Sci.* 2012;317(1-2):1-5. doi: 10.1016/j.jns.2012.02.018.

20. Rabbani N, Godfrey L, Xue M, Shaheen F, Geoffrion M, Milne R, Thornalley PJ. Glycation of LDL by Methylglyoxal Increases Arterial Atherogenicity. *Diabetes*. 2011;60(7):1973-1980. doi: 10.2337/db11-0085.
21. Godfrey L, Yamada-Fowler N, Smith J, Thornalley PJ, Rabbani N. Arginine-directed glycation and decreased HDL plasma concentration and functionality. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e134. doi: 10.1038/nutd.2014.31.
22. Hanssen NM, Wouters K, Huijberts MS, Gijbels MJ, Sluimer JC, Scheijen JL, Heeneman S, Biessen EA, Daemen MJ, Brownlee M, de Kleijn DP, Stehouwer CD, Pasterkamp G, Schalkwijk CG. Higher levels of advanced glycation end products in human carotid atherosclerotic plaques are associated with a rupture-prone phenotype. *Eur. Heart J*. 2014;35(17):1137-1146. doi: 10.1093/eurheartj/eh402.
23. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation endproducts: from precursors to RAGE: round and round we go. *Amino Acids*. 2012;42(4):1151-1161. doi: 10.1007/s00726-010-0773-2.
24. Pugliese G, Iacobini C, Blasetti Fantauzzi C, Menini S. The dark and bright side of atherosclerotic calcification. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):220-230. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.011.
25. Bolton WK, Catran DC, Williams ME, Adler SG, Appel GB, Cartwright K, Foiles PG, Freedman BI, Raskin P, Ratner RE, Spinowitz BS, Whittier FC, Wuerth JP. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am. J. Nephrol*. 2004;24(1):32-40. doi: 10.1159/000075627.
26. Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K, Bain RP, Mooradian AD, Spinowitz BS. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (ACTION II). *Control Clin. Trials*. 1999;20(5):493-510.
27. Li X, Zheng T, Sang S, Lv L. Quercetin inhibits advanced glycation end product formation by trapping methylglyoxal and glyoxal. *J. Agric. Food Chem*. 2014;62(50):12152-12158. doi: 10.1021/jf504132x.
28. Liu G, Xia Q, Lu Y, Zheng T, Sang S, Lv L. Influence of Quercetin and Its Methylglyoxal Adducts on the Formation of α -Dicarbonyl Compounds in a Lysine/Glucose Model System. *J. Agric. Food Chem*. 2017;65(10):2233-2239. doi: 10.1021/acs.jafc.6b05811.
29. Silvan JM, Srey C, Ames JM, del Castillo MD. Glycation is regulated by isoflavones. *Food Funct*. 2014;5(9):2036-2042. doi: 10.1039/c4fo00260a.
30. Tkachenko V, Kovalchuk Y, Bondarenko N, Bondarenko O, Ushakova G, Shevtsova A. The cardio- and neuroprotective effects of Corvutin and 2-oxoglutarate in rats with pituitrin-isoproterenol-induced myocardial damage. *Biochem. Res. Int*. 2018;2018:1-11. doi: 10.1155/2018/9302414.
31. Hwang SH, Kim HY, Zuo G, Wang Z, Lee JY, Lim SS. Anti-glycation, Carbonyl Trapping and Anti-inflammatory Activities of Chrysin Derivatives. *Molecules*. 2018;23(7):e1752. doi: 10.3390/molecules23071752.
32. Prasad K, Tiwari S. Therapeutic Interventions for Advanced Glycation-End Products and its Receptor - Mediated Cardiovascular Disease. *Curr. Pharm. Des*. 2017;23(6):937-943. doi: 10.2174/1381612822666161006143032.
33. Paradela-Dobarro B, Raposeiras-Roubin S, Rodiño-Janeiro BK. Statins modulate feedback regulation mechanisms between advanced glycation end-products and C-reactive protein: evidence in patients with acute myocardial infarction. *Eur. J. Pharm. Sci*. 2013;49(4):512-518. doi: 10.1016/j.ejps.2013.05.001.
34. Lee S, Piao C, Kim G, Kim JY, Choi E, Lee M. Production and application of HMGB1 derived recombinant RAGE-antagonist peptide for anti-inflammatory therapy in acute lung injury. *Eur. J. Pharm. Sci*. 2018;114:275-284. doi: 10.1016/j.ejps.2017.12.019.
35. Rouhiainen A, Nykänen NP, Kuja-Panula J, Vanttola P, Huttunen HJ, Rauvala H. Inhibition of Homophilic Interactions and Ligand Binding of the Receptor for Advanced Glycation End Products by Heparin and Heparin-Related Carbohydrate Structures. *Medicines*. 2018;5(3):e79. doi: 10.3390/medicines5030079.

ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS AND THEIR RECEPTORS IN CARDIOVASCULAR DISEASES

Shevtsova A. I., Tkachenko V. A.

Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro, Ukraine

The advanced glycation end products (AGE) are a heterogeneous group of compounds formed by the interaction of sugars and active carbonyls with proteins and lipids. The purpose of this review is to discuss the role of AGE and their receptors (RAGE) in the pathogenesis and diagnosis of non-diabetic cardiovascular diseases. The new therapeutic approaches to the treatment of heart failure based on the regulation of the level of AGE and RAGE are considered.

Keywords: glycation, receptors, cardiovascular diseases, treatment.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Шевцова Алла Ивановна / Shevtsova Alla, e-mail: allashev@i.ua, ORCID: 0000-0003-0409-6030

Ткаченко Виктория Андреевна / Tkachenko Victoria, e-mail: paronic@ukr.net, ORCID: 0000-0003-2231-2913

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 02.11.2018

Принята к публикации / Accepted for publication: 29.01.2019