

## РОЛЬ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ



© А.О. Гаврилова\*, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек — заболевания, которые по темпам прироста распространенности превысили эпидемические пороги во всех странах мира, что позволило отнести их к неинфекционным эпидемиям XXI в. Диабетическая нефропатия (ДН) ассоциирована с высокой инвалидизацией и смертностью пациентов. Ключевая роль в развитии и прогрессировании ДН принадлежит конечным продуктам гликирования (advanced glycation end products, AGE). Помимо того, что повышенное образование AGE обусловлено гипергликемией в условиях СД, при ДН прогрессивное снижение скорости клубочковой фильтрации, способствующее замедлению их выведения, и активация окислительного стресса служат дополнительными факторами усиления образования и накопления AGE в организме. Как непосредственное воздействие AGE, так и результат взаимодействия AGE с его клеточным рецептором — RAGE запускают каскад событий, способствующих дальнейшему прогрессированию ДН. В связи с чем несомненный интерес представляет поиск новых терапевтических стратегий, направленных на систему AGE-RAGE с целью замедления прогрессирования ДН при СД и улучшения прогноза данных пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** конечные продукты гликирования; метаболическая память; диабетическая нефропатия; сахарный диабет

### THE ROLE OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS IN PATOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY

© Alina O. Gavrilova\*, Anastasia S. Severina, Minara S. Shamhalova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease are the diseases that have exceeded epidemic thresholds in terms of prevalence all over the world. That made it possible to classify them as non-communicable epidemics of the XXI century. Diabetic nephropathy (DN) is implicated with high levels of disablement and mortality. Advanced glycation end products (AGE) play a key role in the progression of DN. Increased formation of AGE occurs due to hyperglycemia under the conditions of diabetes. Moreover, there are additional factors in DN that increase the elaboration of AGE, such as high levels of oxidative stress and decreased renal clearance which slows down the AGE excretion. Both immediate effects of AGE and interaction of AGE with its cell-bound receptor (RAGE) result in a cascade of events that lead to further progression of DN. Thus, the research of the new therapeutic approaches targeted on the AGE-RAGE system is of great interest to slow progression of DN and improve the prognosis.

**KEYWORDS:** advanced glycation end products; metabolic memory; diabetic nephropathy; diabetes mellitus

Диабетическая нефропатия (ДН) является ведущей причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) и вносит несомненный вклад в сердечно-сосудистую смертность пациентов с сахарным диабетом (СД). Основным механизмом развития микрососудистых осложнений СД является гипергликемия, запускающая целый ряд патологических процессов, приводящих в конечном итоге к структурным и функциональным нарушениям почек. Под воздействием высокого уровня гликемии в организме происходит образование конечных продуктов гликирования (AGE) (advanced glycation end products). AGE — гетерогенная группа соединений, образующихся в результате необратимой неферментативной реакции, известной как гликирование, между редуцирующими углеводами и свободными аминокислотами белков, липидов, нуклеиновых кислот [1, 2]. Ограниченное образование AGE является частью нормального метаболизма, однако возникающее при определенных условиях избыточное накопление этих гликоксинов имеет негативные последствия [3, 4].

### ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ AGE

Гликирование белков — процесс, известный как реакция Майяра. Эта реакция названа в честь французского врача и химика Луи Камиля Майяра, который впервые описал образование коричнево окрашенных соединений в ходе реакции между глюкозой и аминокислотами в начале 1900-х гг. [5]. Реакция Майяра протекает в несколько этапов. Первоначально глюкоза (или другие редуцирующие углеводы, такие как фруктоза, пентоза, галактоза, манноза, ксилулоза) реагирует со свободной аминокислотой с образованием нестабильного соединения — основания Шиффа. Основание Шиффа (альдимин) претерпевает спонтанные перестройки с образованием относительно стабильного кетоамина (1-амино-1-дезоксид-2-кетоза) — соединения Амadorи [6]. Дальнейшая деградация этих ранних продуктов гликирования приводит к гетерогенной группе необратимых соединений — AGE (рис. 1, А).



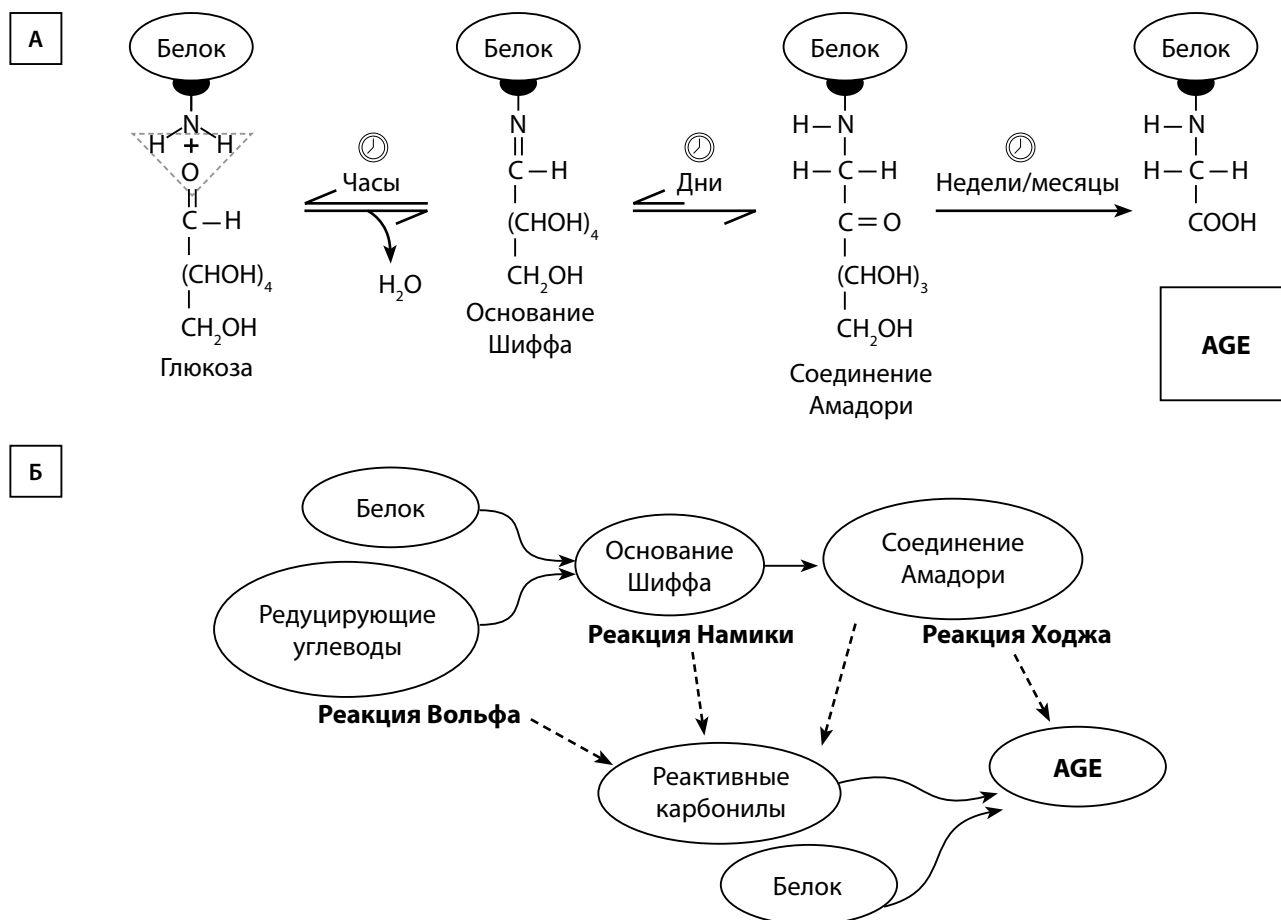


Рисунок 1. Механизм образования конечных продуктов гликирования (AGE).

А — классическая реакция образования AGE (реакция Майяра); Б — реакции образования AGE вследствие преобразования промежуточных соединений, образующихся в ходе реакции Майяра. Адаптировано из [1].

Помимо этого, в ходе реакции Майяра происходит образование промежуточных соединений, таких как глиоксаль, метилглиоксаль и 3-дезоксиглюкозон, которые могут образовываться как в результате аутоокисления моносахаридов (например, глюкоза: реакция Вольфа) [7], так и в результате перегруппировки основания Шиффа (реакция Намики) [8] или соединения Амадори (реакция Ходжа) [9]. Также они могут образоваться в результате катаболизма кетоновых тел или окисления липидов. Эти высокореакционноспособные промежуточные соединения могут вступать в реакцию со свободными аминоклуппами с образованием AGE (рис. 1, Б).

Для образования оснований Шиффа может потребоваться от нескольких часов до нескольких дней, в то время как образование соединений Амадори и AGE занимает от нескольких дней до нескольких лет, что является отражением длительного воздействия гипергликемии и подтверждает участие этих соединений в формировании феномена «метаболической памяти», суть которого заключается во влиянии предсуществующего контроля гликемии на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений СД [10, 11].

Гликирование белков представляет собой многоэтапный процесс, который в конечном итоге приводит к модификациям структуры белков и топологии молекулярной поверхности, что может влиять на биохимические свойства измененных молекул [12]. Поскольку гликируются свободные аминоклуппы, потенциально любой белок может быть подвержен этому процессу, и, следова-

тельно, накопление гликотоксинов может происходить в различных тканях организма [13]. AGE, как свободные, так и связанные с белками, обнаруживаются в плазме, кровеносных сосудах, хрусталике глаза, сетчатке и тканях почки. Описано не менее 20 различных AGE, из них N-карбоксиметиллизин, пентозидин и гидроимидазолон являются относительно инертными и выступают в качестве биомаркеров содержания AGE в тканях [10, 13]. Накапливаясь в тканях, изменяя структуру белков и запуская развитие патологических реакций, эти соединения служат одними из основных факторов развития таких заболеваний, как катаракта [14], атеросклероз [15], ДН [16], и нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [17, 18].

### РОЛЬ AGE В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Особый интерес вызывает роль AGE в развитии и прогрессировании ДН. В условиях прогрессивного снижения почечной функции, помимо длительно персистирующей гипергликемии, открывается ряд дополнительных факторов, способствующих накоплению и образованию AGE, в результате чего увеличивается их концентрация и усиливается воздействие на органы и ткани [19]. Так, T. Miyata и соавт. описали роль реактивных карбонильных соединений в качестве фактора, способствующего формированию AGE у пациентов с уремией, независимо от гипергликемии [4]. Еще одним возможным объяснением такого

повышения AGE в условиях хронической болезни почек (ХБП) может служить и тот факт, что по мере прогрессирующего снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) уменьшается выведение образующихся AGE с мочой, что в конечном итоге способствует еще большему накоплению как циркулирующих AGE, так и AGE в тканях. В качестве подтверждающего это факта в исследовании Z. Makita и соавт. показано, что у пациентов с ТПН уровень AGE в тканях в два раза выше, чем у пациентов с удовлетворительной функцией почек [20]. У пациентов с ТПН, длительно получающих гемодиализ (ГД), также повышено формирование AGE [22] ввиду высокого уровня окислительного стресса из-за усиленного образования свободных радикалов, а также снижения уровня антиоксидантов, что в целом характерно и для додиализных стадий ХБП [21].

В результате патологического воздействия высокого уровня AGE в организме запускается целый ряд процессов, включая воспалительные и профибротические изменения, которые являются значимыми факторами риска как дальнейшего прогрессирования ДН, так и повышения сердечно-сосудистого риска и смертности у пациентов с ХБП [23].

Поражение почек у больных СД характеризуется как гемодинамическими (гиперфильтрация), так и структурными нарушениями (гломерулосклероз, интерстициальный фиброз, утолщение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), уменьшение количества подоцитов в клубочке (подоцитопения), структурно-функциональные изменения подоцитов (подоцитопатия), увеличение мезангиального матрикса). Непосредственная роль AGE в патогенезе повреждения почек при СД была подтверждена исследованием на здоровых крысах, без нарушений углеводного обмена, которым вводили гликированный альбумин посредством внутривенной инфузии в течение нескольких месяцев, что приводило к развитию очагового гломерулосклероза, увеличению мезангиального матрикса и альбуминурии — признакам, характерным для ДН [24]. Подобный результат был получен в другом эксперименте, в котором введение гликированного альбумина здоровым мышам в течение 4 нед приводило к гипертрофии клубочков и избыточной экспрессии генов коллагена IV типа, ламинина, а также трансформирующего фактора роста бета (TGF $\beta$ ) и других факторов, способствующих активации воспаления и, в конечном итоге, развитию фиброза в тканях почки [25].

Таким образом, экспериментально доказано, что AGE вызывают структурные изменения почек, приводящие к прогрессированию ХБП, и это, в свою очередь, обуславливает последующее увеличение концентрации AGE, создавая тем самым «порочный круг».

#### УЧАСТИЕ AGE В МОДИФИКАЦИИ ТКАНЕЙ ПОЧКИ

Одним из механизмов, посредством которых AGE вносит свой вклад в развитие ДН, является модификация белков внеклеточного матрикса. Из матриксных белков, подвергнутых гликированию, наиболее широко изучены коллаген и ламинин. Гликирование коллагена приводит не только к уменьшению его гибкости и растворимости, но и к изменению профиля заряда мономеров кол-

лагена, что нарушает их агрегацию в волокна и влияет на архитектуру базальной мембраны нефронов, меняя ее конфигурацию. В дополнение к нарушению межмономерных взаимодействий гликирование коллагена влияет на его взаимодействие с другими компонентами внеклеточного матрикса, такими как протеогликаны, витронектин и ламинин [26].

Гликирование ламинина уменьшает его способность к полимеризации и связыванию с компонентами базальной мембраны, такими как гепарансульфат и коллаген [27].

Опосредованное влияние AGE на различные матриксные белки ухудшает их деградацию матриксными металлопротеиназами, способствуя утолщению базальной мембраны и расширению мезангия — характерным признакам ДН [28].

В патогенезе гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза при ДН важную роль играет индуцированная AGE экспрессия TGF $\beta$  как в подоцитах, так и в клетках проксимальных канальцев, что отражено в эксперименте F. Ziyadeh и соавт., в котором длительное лечение мышей с СД 2 типа (СД2) блокирующими антителами против TGF $\beta$  замедляло развитие гломерулосклероза, подоцитопении и, следовательно, предотвращало развитие почечной недостаточности [29].

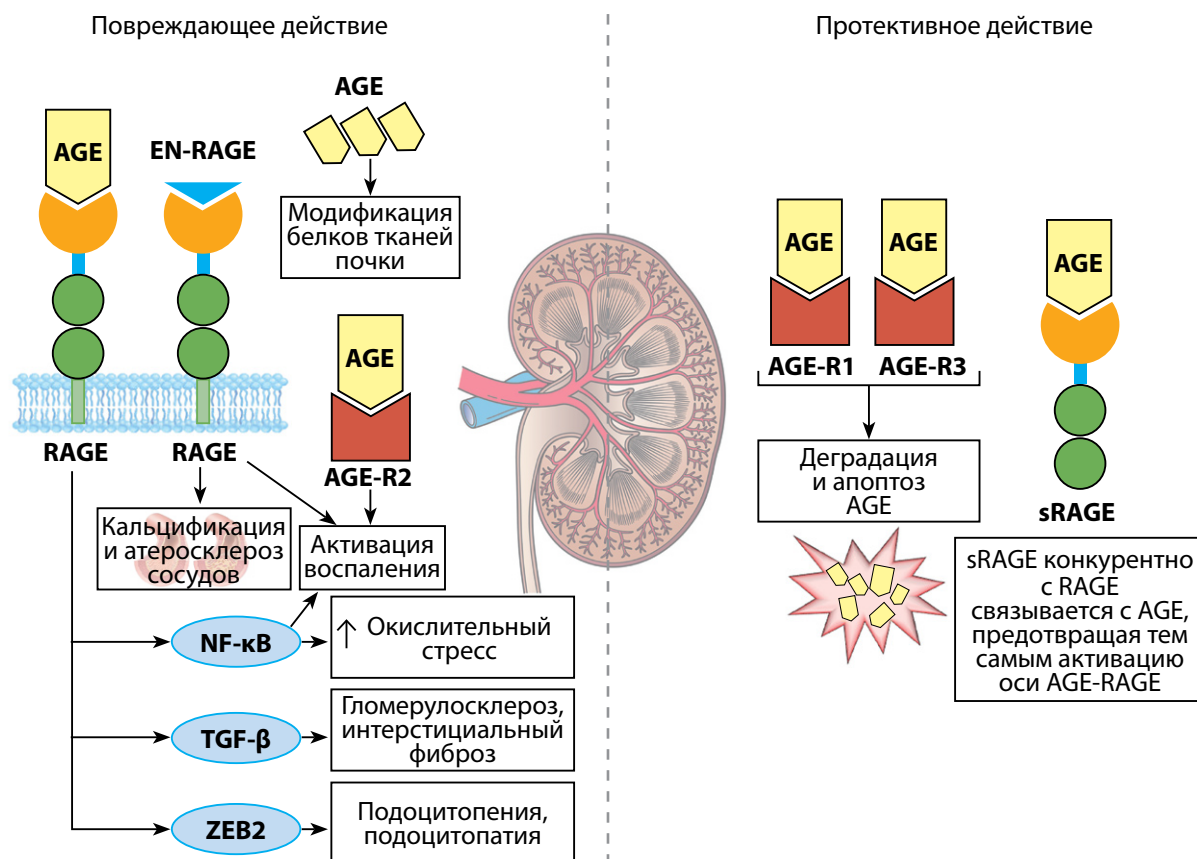
В норме белки ГБМ отрицательно заряжены, однако их гликирование и накопление AGE во внеклеточном матриксе приводят к потере зарядоселективности базальных мембран клубочков, способствуя развитию и прогрессированию альбуминурии [30].

Все вышеперечисленные изменения в конечном итоге приводят к нарушению структурной и функциональной целостности фильтрационного аппарата почек, что способствует прогрессивно нарастающей альбуминурии, способствующей дальнейшему снижению почечной функции вплоть до развития ТПН.

#### РОЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ AGE С RAGE В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Еще одним путем реализации патологического воздействия AGE является результат его взаимодействия с RAGE (receptor for advanced glycation end products), который проявляется в активации различных сигнальных путей. RAGE — трансмембранный белок, который экспрессируется в большом количестве клеток, таких как макрофаги, эндотелиальные клетки, нейроны, а также канальцевые и клубочковые эпителиальные клетки в почках [1]. Поскольку накопление AGE и активация RAGE вызывают в том числе эпигенетические изменения, которые индуцируют экспрессию различных генов в клетках и активируют воспаление, повреждение тканей, предполагается, что ось AGE-RAGE играет центральную роль в феномене метаболической памяти, значение которого в прогрессировании и развитии диабетических осложнений подтверждено в исследовании DCCT/EDIC [28, 31–34].

Связывание AGE с клеточным RAGE вызывает образование активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS) через активацию НАДФН-оксидазы, которая, в свою очередь, активирует ядерный фактор-каппа В (NF- $\kappa$ B), что приводит к увеличению экспрессии многочисленных провоспалительных генов, способствуя



**Рисунок 2.** Различные взаимодействия AGE и RAGE и обусловленные ими эффекты в отношении диабетической нефропатии (ДН): AGE — конечные продукты гликирования; RAGE — рецептор AGE; sRAGE — растворимый RAGE; другие рецепторы AGE: AGE-R1 — олигосахарилтрансфераза-48; AGE-R2 — 80 К-Н фосфопротеин; AGE-R3 — галектин-3; EN-RAGE, также известный как S100A12 — лиганд RAGE; TGF- $\beta$ 1 — трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1; ZEB2 (zinc finger E-box binding homeobox 2) — фактор транскрипции семейства «цинковых пальцев», управляющий эпителиально-мезенхимальным переходом; NF- $\kappa$ B — ядерный фактор-каппа В.

развитию и прогрессированию связанных с СД осложнений [35, 36] (рис. 2).

По мере развития и прогрессирования ДН экспрессия RAGE повышается. Подтверждением этого является эксперимент, в котором у мышей, трансгенных по RAGE, ДН быстро прогрессировала, что сопровождалось гипертрофией клубочков, экспансией мезангия, гломерулосклерозом и протеинурией [37].

### ВЛИЯНИЕ AGE НА ПОДОЦИТЫ

Подоциты — высокоспециализированные эпителиальные клетки почечных клубочков, которые являются ключевым компонентом фильтрационного барьера почки. Исследования у людей и на животных моделях с СД показали, что начальные стадии альбуминурии связаны с подоцитопатией и подоцитопенией [38]. При биопсии почек у пациентов с ДН накопление AGE в основном обнаруживается в ГБМ, что активирует рецептор RAGE на подоцитах [39]. Механизм влияния AGE на подоциты до конца не изучен, но при этом повреждение подоцитов посредством AGE подтверждено в экспериментах на животных моделях [40]. В экспериментах на мышцах без патологии почек также было показано, что активация оси AGE-RAGE приводит к NF- $\kappa$ B-индуцированному эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП). ЭМП, как и обратный ему мезенхимально-эпителиальный переход, происходят в эмбриональном развитии и при различных патологических процессах.

Подоциты развиваются из метанефрической мезенхимы путем трансдифференцировки мезенхимы в эпителий. ЭМП — процесс, при котором эпителиальные клетки утрачивают присущие им свойства и приобретают фенотип мезенхимальных клеток, что приводит к дисфункции этих клеток [41]. Вызывают интерес роль ЭМП и запускающие его пусковые механизмы в отношении подоцитов. Известно, что NF- $\kappa$ B активирует ZEB2 — фактор транскрипции, который управляет ЭМП путем подавления E-кадгерина (эпителиальный маркер) и активации N-кадгерина (мезенхимальный маркер) [42]. В исследовании было показано, что ЭМП подоцитов способствует их отделению от ГБМ, уменьшая количество подоцитов в клубочках, что экспериментально подтверждено у крыс с СД. Кроме того, ZEB2 подавляет экспрессию белка P-кадгерина, который является компонентом щелевой диафрагмы клубочков. Как ЭМП, так и снижение экспрессии P-кадгерина может способствовать развитию альбуминурии [42].

С другой стороны, культивируемые подоциты подвергаются апоптозу при воздействии TGF $\beta$ 1, что также может выступать одним из механизмов потери подоцитов [43]. Помимо этого, в исследованиях не только на подоцитах клеточной культуры и мышечных моделях, но и на биоптатах тканей человека с ДН выявлено снижение экспрессии нейролептина-1 (NRP-1) AGE-модифицированным альбумином. Снижение уровня NRP-1 вызывает изменения белков цитоскелета, таких как  $\alpha$ -актин, что пагубно влияет на структуру подоцитов и их функции [44].

Изменение количества и структуры подоцитов в конечном итоге способствует увеличению проницаемости фильтрационного барьера почек.

### **ПРОТЕКТИВНАЯ РОЛЬ sRAGE И АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭТИМ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НОВЫЕ МАРКЕРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ СД**

Стоит отметить, что, помимо мембраносвязанной формы, существуют также другие формы рецептора RAGE, включая растворимую — sRAGE (soluble receptor for advanced glycation end-products), которая образуется в результате расщепления полноразмерного RAGE матриксными металлопротеиназами (MMP) и ADAM10 [45, 46]. В результате расщепления sRAGE лишен трансмембранного домена и цитоплазматического хвоста, отвечающего за трансдукцию сигнала [1]. Вызывает интерес способность sRAGE конкурировать с RAGE за связывание с AGE, предотвращая тем самым их взаимодействие и возникающие вследствие активации оси AGE-RAGE неблагоприятные последствия, что оказывает тем самым протективный эффект в отношении органов-мишеней. Принимая это во внимание, возникает интерес в отношении sRAGE как возможного прогностического маркера. В ряде исследований более низкие уровни sRAGE в сыворотке крови по сравнению с контрольной здоровой группой были ассоциированы с воспалением, окислительным стрессом, атеросклерозом, сердечной недостаточностью и риском прогрессирования диабетических осложнений [47–49]. Однако в настоящее время отсутствуют данные о конкретных значениях sRAGE, которые могли бы являться клинически значимыми при каком-либо состоянии ввиду сложности интерпретации получаемых результатов.

У пациентов с ТПН уровень sRAGE выше по сравнению с лицами без заболеваний почек [50–52]. Предполагается, что более высокая концентрация sRAGE в плазме крови при ХБП, подобно AGE, ассоциирована со сниженным почечным клиренсом и уменьшением их выведения с мочой [53, 54]. Другой возможной причиной может являться результат увеличения экспрессии мРНК RAGE вследствие высокого уровня циркулирующих AGE. Таким образом, учитывая, что sRAGE — расщепленная форма RAGE, концентрация sRAGE в плазме может коррелировать с количеством RAGE [55]. Корреляция повышения уровня sRAGE со степенью снижения СКФ также может отражать протективный ответ в отношении активации процессов воспаления, окислительного стресса и накопления уремических токсинов [56].

Однако возможный протективный эффект sRAGE в отношении ДН все еще остается спорным, поскольку, согласно результатам исследования M. Jennu и соавт., в котором проведена оценка уровней sRAGE у 3647 пациентов с СД 1 типа (СД1) с целью изучения ассоциации между sRAGE и ДН, высокие уровни sRAGE, напротив, отражали повышенный риск прогрессирующего снижения СКФ вплоть до развития ТПН [57].

Вероятно, это обусловлено тем, что при ХБП и СД повышены уровни как AGE, так и sRAGE, и при этом уровень AGE выше уровня sRAGE. В этой связи выдвинута гипотеза, что повышенное соотношение AGE/sRAGE, а не отдельные уровни AGE и sRAGE следует рассматривать как прогностически значимый маркер прогрессирования

ассоциированных с СД состояний. Эта гипотеза нашла свое подтверждение в ряде исследований [58, 59].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение соотношения AGE/sRAGE у пациентов с СД1 и ДН, чтобы прояснить несоответствие между высокой концентрацией sRAGE и продолжающимся прогрессированием ДН, несмотря на доказанное протективное действие sRAGE.

В то же время в отношении пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии ГД или перитонеальным диализом (ПД), проведено исследование, согласно результатам которого выявлено, что более высокий уровень sRAGE коррелирует с повышением уровня BNP, что отражает потенциальную роль sRAGE как предиктора смертности у пациентов с ХБП С5Д и ремоделированием сердца. В этом же исследовании показано, что более высокий уровень sRAGE наблюдается у пациентов, находящихся на ГД, по сравнению с пациентами, получающими ПД, однако показатели смертности в группах пациентов не различались [60]. Полученные в этом исследовании данные относительно уровней sRAGE являются неоднозначными и свидетельствуют о необходимости дальнейшего накопления знаний в данной области.

### **ДРУГИЕ ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТЕКТИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

С позиции потенциальной прогностической ценности интерес представляет работа I. Varagetti и соавт. относительно -374T/A RAGE полиморфизма, в которой было показано, что присутствие А-аллели у пациентов сопряжено с плохим прогнозом в отношении прогрессирования ХБП, тогда как Т-аллель имеет протективный характер в отношении снижения почечной функции [61].

Помимо RAGE, AGE также могут связываться с другими рецепторами, включая олигосахарилтрансферазу-48 (известную как AGE-R1), 80 К-Н фосфопротеин (известный как AGE-R2), галектин-3 (известный как AGE-R3) (см. рис. 2). Интересен тот факт, что при ДН отмечается снижение экспрессии рецептора AGE-R1, который обладает протективным действием, поскольку его активация способствует выведению AGE. В эксперименте мыши, трансгенные по AGE-R1, оказались защищенными от развития ДН [62].

Взаимодействие AGE с AGE-R3 приводит к активации эндозитоза AGE макрофагами [62]. Роль AGE-R3 подтверждена в эксперименте на мышах с диабетом, в котором у AGE-R3-дефицитных мышей выявлялись гломерулопатия, увеличение мезангиального матрикса и протеинурия [62]. Роль же AGE-R2 остается неизвестной, но, как предполагается, заключается в передаче различных внутриклеточных сигналов [63]. Таким образом, AGE-R1 и AGE-R3 участвуют в деградации AGE и снижении его уровня в организме.

В последнее время внимание научного сообщества привлекает циркулирующий лиганд RAGE S100A12, также известный как EN-RAGE. Взаимодействие этого лиганда с RAGE приводит к индуцированному воспалением повреждению эндотелия и миграции гладкомышечных клеток в стенках кровеносных сосудов, что в конечном итоге приводит к развитию атеросклероза и кальцификации атеросклеротических бляшек. Так, было обнаружено повышение уровня данного лиганда у пациентов

с СД1, получающих ГД, причем его уровень был четко ассоциирован с сердечно-сосудистой смертностью [64]. Кроме того, было продемонстрировано, что повышение уровня EN-RAGE на величину 1 стандартного отклонения ассоциировано с повышением общего риска смертности на 32%, однако тот факт, что соотношение S100A12/sRAGE у диализных пациентов также оставалось повышенным, позволил авторам предположить, что потенциальная протективная роль sRAGE недостаточна для противодействия очевидным пагубным эффектам очень высокого уровня S100A12 [56]. В работе B. Choi и соавт. было показано, что S100A12 является фактором риска прогрессирования кальцификации брюшной аорты, в особенности у пациентов с СД на ГД [65], соответственно, может являться потенциальной терапевтической мишенью для уменьшения сосудистой кальцификации, как показано в экспериментах на животных [66].

### ИЗВЕСТНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИЙ

Помимо благоприятного эффекта достижения и стойкого поддержания целевых значений гликемии в отношении уменьшения потенциально вредоносного эффекта гипергликемии, представляют интерес эффекты длительно используемых препаратов, назначаемых пациентам с СД.

Некоторые сахароснижающие препараты непосредственно ингибируют образование AGE, включая метформин и пиоглитазон, что отражено в исследованиях I. Kanazawa и соавт. и S. Rahbar и соавт., которые продемонстрировали снижение уровня пентозидина в сыворотке крови у пациентов с СД [67, 68].

Кроме того, в исследовании S. Zhang и соавт. на клеточной культуре подоцитов показано, что глюкагоноподобный пептид-1 частично ингибирует апоптоз подоцитов, индуцированный AGE, вероятно, через уменьшение экспрессии RAGE и уровня окислительного стресса [69].

Основа нефропротекции, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина, ослабляют продукцию реактивных карбонильных предшественников и накопление AGE у животных с СД [70].

Интересны эффекты гиполипидемической терапии — правастатин подавляет экспрессию RAGE, предотвращает апоптоз клеток канальцев, индуцированный AGE, таким образом защищая почки от тубулярного повреждения при ДН, регулирует уровень NO в клетках канальцев почки [71]. Аторвастатин в эксперименте ингибировал экспрессию RAGE, индуцированную AGE, у здоровых крыс [72]. Церивастатин предотвращал стимулированное AGE повышение экспрессии VEGF и NF- $\kappa$ B, воздействуя на процесс ангиогенеза [73].

У пациентов на ГД с вторичным гиперпаратиреозом, получавших лечение кальцитриолом, было обнаружено повышение уровня sRAGE и снижение уровня интерлейкина-6, что может отражать его противовоспалительный эффект в отношении патологических механизмов, запускаемых воздействием образующихся AGE [74]. Многообещающим в качестве возможного терапевтического препарата для снижения риска прогрессирования ДН является карбонат севеламера ввиду его выявленных благоприятных эффектов у пациентов с СД и ХБП

на додиализных стадиях в виде снижения уровня AGE, маркеров окислительного стресса и повышения уровня антиоксидантов [75].

Перспективным в снижении эффектов AGE является использование таргетной терапии. Так, белок HDAC класса III, SIRT1, подавляет индуцированную AGE экспрессию профибротических генов посредством повышения регуляции антиоксидантного гена в клубочковых мезангиальных клетках, введение агониста SIRT1 — BF175 мышам с диабетом (OVE26) уменьшало степень повреждения почек, предполагая, что стимуляция HDAC может иметь терапевтическую ценность [76, 77].

Изучается также терапия, направленная на блокирование связывания AGE с RAGE, что может иметь положительный эффект в отношении замедления прогрессирования диабетических осложнений. Так, в исследовании на крысах с диабетом проводилось изучение влияния скринированных ДНК-аптамеров, направленных против RAGE (RAGE-аптамеры) *in vitro*, на развитие и прогрессирование ДН. RAGE-аптамер связывался с RAGE и таким образом блокировал связывание AGE с RAGE, что приводило к уменьшению окислительного стресса, уровня воспалительных и фиброзных маркеров, альбуминурии. Кроме того, аналогичные результаты были получены в культивируемых мезангиальных клетках человека при оценке влияния RAGE-аптамера [78].

Для лечения болезни Альцгеймера был исследован препарат азелирагон (PF-04494700, или TTP488), пероральный антагонист RAGE (NCT02080364).

В экспериментах на крысах с диабетом было показано, что введение анти-AGE-агентов, таких как ALT-711 (алагебриум), препятствовало гликированию коллагена, уменьшало экспрессию mPHK RAGE, что в конечном итоге приводило к профилактике диабетических осложнений у экспериментальных животных, что позволяет предположить возможное использование средств, разрушающих AGE, в качестве средства лечения, направленного на развитие тубулоинтерстициального фиброза [79].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез ДН сложен и многофакторен. Большой вклад в прогрессирование ДН вносят AGE, которые реализуют свой потенциал с помощью влияния на структуру белков и активации оси AGE-RAGE, что влечет за собой целый ряд патологических изменений. Ввиду многочисленных негативных воздействий AGE поиск новых терапевтических стратегий, в том числе таргетных, направленных как на снижение уровня AGE, так и прерывание каскада запускаемых взаимодействием AGE-RAGE событий, может являться перспективным и оправданным для разработки новых подходов к профилактике и лечению диабетических осложнений, включая ДН.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (AAAA-A20-120011790181-1).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Гаврилова А.О. — анализ литературы, написание статьи; Северина А.С. — концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Шамхалова М.Ш. — редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Шестакова М.В. — редактирование текста; утверж-

дение итогового варианта текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kumar Pasupulati A, Chitra PS, Reddy GB. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. *Biomol Concepts*. 2016;7(5-6):293-309. doi: <https://doi.org/10.1515/bmc-2016-0021>
- Bettiga A, Fiorio F, Di Marco F, et al. The Modern Western Diet Rich in Advanced Glycation End-Products (AGEs): An Overview of Its Impact on Obesity and Early Progression of Renal Pathology. *Nutrients*. 2019;11(8):1748. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11081748>
- Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol*. 1992;23:1-34. doi: [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)60961-8](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)60961-8)
- Miyata T, Ueda Y, Yamada Y, et al. Accumulation of carbonyls accelerates the formation of pentosidine, an advanced glycation end product: carbonyl stress in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(12):2349-56. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.V9122349>
- Maillard L. Action of amino acids on sugars. Formation of melanoidins in a methodical way. *Compt Rend*. 1912;154:66-68.
- Monnier VM, Nagaraj RH, Portero-Otin M, et al. Structure of advanced Maillard reaction products and their pathological role. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 5:20-6. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/11.supp5.20>
- Wolff SP, Dean RT. Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J*. 1987;245(1):243-50. doi: <https://doi.org/10.1042/bj2450243>
- Namiki M. Chemistry of Maillard reactions: recent studies on the browning reaction mechanism and the development of antioxidants and mutagens. *Adv Food Res*. 1988;32:115-84. doi: [https://doi.org/10.1016/s0065-2628\(08\)60287-6](https://doi.org/10.1016/s0065-2628(08)60287-6)
- Hodge JE, Rist CE. The Amadori Rearrangement under New Conditions and its Significance for Non-enzymatic Browning Reactions. *J Am Chem Soc* 1953; 75: 316-22. *Nutrients*. 2010;2:1247-1265. doi: <https://doi.org/10.1021/ja01098a019>
- Piperi C, Adamopoulos C, Dalagiorgou G, et al. Crosstalk between advanced glycation and endoplasmic reticulum stress: emerging therapeutic targeting for metabolic diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2231-42. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3408>
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т. 10. — С. 4-10. [Dedov II, Shestakova MV. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>
- Bohlender JM, Franke S, Stein G, et al. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(4):F645-59. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00398.2004>
- Arsov S, Graaff R, van Oeveren W, et al. Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: a review. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(1):11-20. doi: <https://doi.org/10.1515/ccmlm-2012-0832>
- Kandarakis SA, Piperi C, Topouzis F, et al. Emerging role of advanced glycation-end products (AGEs) in the pathobiology of eye diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2014;42:85-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.05.002>
- Forbes JM, Yee LT, Thallas V, et al. Advanced glycation end product interventions reduce diabetes-accelerated atherosclerosis. *Diabetes*. 2004;53(7):1813-23. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.7.1813>
- Yamamoto Y, Doi T, Kato I, et al. Receptor for advanced glycation end products is a promising target of diabetic nephropathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043:562-6. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1333.064>
- Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H, et al. Serum or cerebrospinal fluid levels of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) may be a promising biomarker for early detection of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*. 2005;64(6):1205-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.01.016>
- Angeloni C, Zamboni L, Hrelia S. Role of methylglyoxal in Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:238485. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/238485>
- Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a «glycoxidation-centric» point of view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(10):913-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.04.004>
- Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1991;325(12):836-42. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199109193251202>
- Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH, et al. Oxidative stress in haemodialysis. *QJM*. 1994;87(11):679-83. PMID: 7820542
- Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int*. 1996;49(5):1304-13. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1996.186>
- Dozio E, Vettoretti S, Caldiroli L, et al. Advanced Glycation End Products (AGE) and Soluble Forms of AGE Receptor: Emerging Role as Mortality Risk Factors in CKD. *Biomedicines*. 2020;8(12):638. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8120638>
- Vlassara H, Striker LJ, Teichberg S, et al. Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(24):11704-8. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.24.11704>
- Yang CW, Vlassara H, Peten EP, et al. Advanced glycation end products up-regulate gene expression found in diabetic glomerular disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(20):9436-40. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.20.9436>
- Tsilibary EC, Charonis AS, Reger LA, et al. The effect of nonenzymatic glycosylation on the binding of the main noncollagenous NC1 domain to type IV collagen. *J Biol Chem*. 1988;263(9):4302-8. PMID: 3346249
- Charonis AS, Reger LA, Dege JE, et al. Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes*. 1990;39(7):807-14. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.39.7.807>. PMID: 2113013
- Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(2):101-8. doi: <https://doi.org/10.4161/oxim.3.2.11148>
- Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(14):8015-20. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.120055097>
- Silbiger S, Crowley S, Shan Z, et al. Nonenzymatic glycation of mesangial matrix and prolonged exposure of mesangial matrix to elevated glucose reduces collagen synthesis and proteoglycan charge. *Kidney Int*. 1993;43(4):853-64. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1993.120>
- Kushwaha K, Sharma S, Gupta J. Metabolic memory and diabetic nephropathy: Beneficial effects of natural epigenetic modifiers. *Biochimie*. 2020;170:140-151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.01.007>
- Genuth S, Sun W, Cleary P, et al. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(11):3103-11. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3103>
- Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1243:88-102. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06320.x>

34. Fukami K, Taguchi K, Yamagishi S, et al. Receptor for advanced glycation endproducts and progressive kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):54-60. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000091>
35. Wautier MP, Chappey O, Corda S, et al. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(5):E685-94. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E685>
36. Hofmann MA, Drury S, Fu C, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*. 1999;97(7):889-901. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80801-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80801-6)
37. Yamamoto Y, Kato I, Doi T, et al. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. *J Clin Invest*. 2001;108(2):261-8. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI11771>
38. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2006;69(12):2131-47. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000410>
39. Busch M, Franke S, Rüster C, et al. Advanced glycation end-products and the kidney. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(8):742-55. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02317.x>
40. Striker LJ, Striker GE. Administration of AGEs in vivo induces extracellular matrix gene expression. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 5:62-5. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/11.supp.5.62>
41. Li Y, Kang YS, Dai C, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol*. 2008;172(2):299-308. doi: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070057>
42. Kumar PA, Welsh GI, Raghu G, et al. Carboxymethyl lysine induces EMT in podocytes through transcription factor ZEB2: Implications for podocyte depletion and proteinuria in diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys*. 2016;590:10-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.11.003>
43. Schiffer M, Bitzer M, Roberts IS, et al. Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7. *J Clin Invest*. 2001;108(6):807-16. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI12367>
44. Bondeva T, Rüster C, Franke S, et al. Advanced glycation end-products suppress neuropilin-1 expression in podocytes. *Kidney Int*. 2009;75(6):605-16. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2008.603>
45. López-Díez R, Rastrojo A, Villate O, et al. Complex tissue-specific patterns and distribution of multiple RAGE splice variants in different mammals. *Genome Biol Evol*. 2013;5(12):2420-35. doi: <https://doi.org/10.1093/gbe/evt188>
46. Tam XH, Shiu SW, Leng L, et al. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end-products is associated with low circulating soluble isoforms of the receptor in Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(2):81-9. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20100256>
47. Geroldi D, Falcone C, Emanuele E, et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(9):1725-9. doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000177535.45785.64>
48. Prasad K, Mishra M. Do Advanced Glycation End Products and Its Receptor Play a Role in Pathophysiology of Hypertension? *Int J Angiol*. 2017;26(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598183>
49. McNair ED, Wells CR, Qureshi AM, et al. Low levels of soluble receptor for advanced glycation end products in non-ST elevation myocardial infarction patients. *Int J Angiol*. 2009;18(4):187-92. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1278352>
50. Basta G, Leonardi D, Mallamaci F, et al. Circulating soluble receptor of advanced glycation end product inversely correlates with atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77(3):225-31. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.419>
51. Kalousová M, Hodková M, Kazdová M, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(3):406-11. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.12.028>
52. Kim JK, Park S, Lee MJ, et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and proinflammatory ligand for RAGE (EN-RAGE) are associated with carotid atherosclerosis in patients with peritoneal dialysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):208-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.115>
53. Hartog JW, de Vries AP, Lutgers HL, et al. Accumulation of advanced glycation end products, measured as skin autofluorescence, in renal disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043:299-307. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1333.037>
54. Renard C, Chappey O, Wautier MP, et al. Recombinant advanced glycation end product receptor pharmacokinetics in normal and diabetic rats. *Mol Pharmacol*. 1997;52(1):54-62. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.52.1.54>
55. Linden E, Cai W, He JC, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):691-8. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.04291007>
56. Isoyama N, Leurs P, Qureshi AR, et al. Plasma S100A12 and soluble receptor of advanced glycation end product levels and mortality in chronic kidney disease Stage 5 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(1):84-91. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu259>
57. Wadén JM, Dahlström EH, Elonen N, et al. Soluble receptor for AGE in diabetic nephropathy and its progression in Finnish individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(7):1268-1274. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4883-4>
58. Prasad K. Is there any evidence that AGE/sRAGE is a universal biomarker/risk marker for diseases? *Mol Cell Biochem*. 2019;451(1-2):139-144. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3400-2>
59. Chiang KH, Chen JW, Huang SS, et al. The ratio of AGE to sRAGE independently associated with albuminuria in hypertensive patients. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):84. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0306-7>
60. Dozio E, Ambrogi F, de Cal M, et al. Role of the Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) as a Prognostic Factor for Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:1347432. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1347432>
61. Baragetti I, Norata GD, Sarcina C, et al. -374 T/A RAGE polymorphism is associated with chronic kidney disease progression in subjects affected by nephrocardiovascular disease. *PLoS One*. 2013;8(4):e60089. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060089>
62. Tan AL, Forbes JM, Cooper ME. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 2007;27(2):130-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2007.01.006>
63. Ott C, Jacobs K, Haucke E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol*. 2014;2:411-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.016>
64. Nakashima A, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Effect of circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and the proinflammatory RAGE ligand (EN-RAGE, S100A12) on mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2213-9. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03360410>
65. Choi BH, Ro H, Jung ES, et al. Circulating S100A12 Levels Are Associated with Progression of Abdominal Aortic Calcification in Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2016;11(2):e0150145. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150145>
66. Yan L, Bjork P, Butuc R, et al. Beneficial effects of quinoline-3-carboxamide (ABR-215757) on atherosclerotic plaque morphology in S100A12 transgenic ApoE null mice. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):69-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.023>
67. Rahbar S, Natarajan R, Yerneni K, et al. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clin Chim Acta*. 2000;301(1-2):65-77. doi: [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(00\)00327-2](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(00)00327-2)
68. Kanazawa I, Yamamoto M, Yamaguchi T, et al. Effects of metformin and pioglitazone on serum pentosidine levels in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(6):362-5. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267953>
69. Zhang SS, Wu Z, Zhang Z, Xiong ZY, Chen H, Huang QB. Glucagon-like peptide-1 inhibits the receptor for advanced glycation endproducts to prevent podocyte apoptosis induced by advanced oxidative protein products. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;482(4):1413-1419. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.12.050>
70. Forbes JM, Cooper ME, Thallas V, et al. Reduction of the accumulation of advanced glycation end products by ACE inhibition in experimental diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2002;51(11):3274-82. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.11.3274>
71. Ishibashi Y, Yamagishi S, Matsui T, et al. Pravastatin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced proximal tubular cell apoptosis and injury by reducing receptor for AGEs (RAGE) level. *Metabolism*. 2012;61(8):1067-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.01.006>



72. Xu L, Zang P, Feng B, et al. Atorvastatin inhibits the expression of RAGE induced by advanced glycation end products on aortas in healthy Sprague-Dawley rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):102. doi: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-102>
73. Okamoto T, Yamagishi S, Inagaki Y, et al. Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin. *FASEB J*. 2002;16(14):1928-30. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.02-0030fje>
74. Sung JY, Chung W, Kim AJ, et al. Calcitriol treatment increases serum levels of the soluble receptor of advanced glycation end products in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med*. 2013;230(1):59-66. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.230.59>
75. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(6):934-42. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.12891211>
76. Huang K, Huang J, Xie X, et al. Sirt1 resists advanced glycation end products-induced expressions of fibronectin and TGF- $\beta$ 1 by activating the Nrf2/ARE pathway in glomerular mesangial cells. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:528-540. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.029>
77. Hong Q, Zhang L, Das B, et al. Increased podocyte Sirtuin-1 function attenuates diabetic kidney injury. *Kidney Int*. 2018;93(6):1330-1343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.008>
78. Matsui T, Higashimoto Y, Nishino Y, et al. RAGE-Aptamer Blocks the Development and Progression of Experimental Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 2017;66(6):1683-1695. doi: <https://doi.org/10.2337/db16-1281>
79. Candido R, Forbes JM, Thomas MC, et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circ Res*. 2003;92(7):785-92. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000065620.39919.20>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Гаврилова Алина Олеговна**, аспирант [**Alina O. Gavrilova**, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-8180>; eLibrary SPIN: 8814-0121; email: [a.o.gavrilova@list.ru](mailto:a.o.gavrilova@list.ru)

**Северина Анастасия Сергеевна**, к.м.н., в.н.с. [Anastasia S. Severina, MD, PhD, senior research associate];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-4933>; eLibrary SPIN: 3182-9510; e-mail: [ansev1@mail.ru](mailto:ansev1@mail.ru)

**Шамхалова Минара Шамхаловна**, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>;  
eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: [shamkhalova@mail.ru](mailto:shamkhalova@mail.ru)

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: [nephro@endocrincentr.ru](mailto:nephro@endocrincentr.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Гаврилова А.О., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 461-469. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12784>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Gavrilova AO, Severina AS, Shamhalova MSh, Shestakova MV. The role of advanced glycation end products in patogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):461-469. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12784>