

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS225838>

Аутофлуоресценция кожи как индикатор аккумуляции конечных продуктов гликирования в прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с возрастом: обзор литературы

П.А. Лебедев, Н.А. Давыдова, Е.В. Паранина, М.А. Скуратова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Конечные продукты гликирования (КПГ) представлены разнородными молекулярными структурами, аккумуляция которых в органах и тканях отражает интенсивность оксидативного стресса и гликемии. Старение как физиологический процесс сопряжено с накоплением КПГ, изменяющих морфологию и функцию сосудистой стенки. Ускоренное накопление КПГ инициирует воспалительную активность, способствуя развитию сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз периферических артерий. Состояния, сопряжённые с высоким сердечно-сосудистым риском — предиабет и сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек — также характеризуются ускоренной аккумуляцией КПГ. Способность ряда КПГ к флуоресценции лежит в основе их определения в сыворотке крови и тканях, а также неинвазивно в коже — с помощью хорошо апробированной методики аутофлуоресценции, которая мало известна отечественным специалистам. В обзоре на современном материале представлены возможности аутофлуоресценции кожи отражать процессы ремоделирования артериальной стенки: жёсткость, функцию сосудистого эндотелия, образование атеросклеротических бляшек, их неустойчивость. Акцент сделан на доказательной базе в отношении способности метода прогнозировать летальность и сердечно-сосудистые события в широкой популяции от низкого до высокого риска.

Ключевые слова: конечные продукты гликирования; аутофлуоресценция кожи; стратификация сердечно-сосудистого риска.

Как цитировать:

Лебедев П.А., Давыдова Н.А., Паранина Е.В., Скуратова М.А. Аутофлуоресценция кожи как индикатор аккумуляции конечных продуктов гликирования в прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с возрастом: обзор литературы. CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 1. С. 37-48.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS225838>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS225838>

Skin autofluorescence as an indicator of advanced glycation end-product accumulation in the prognosis of age-related cardiovascular disease: literature review

Petr A. Lebedev, Naila A. Davydova, Elena V. Paranina, Maria A. Skuratova

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

Advanced glycation end products (AGEs) are represented by heterogeneous molecular structures and their accumulation in organs and tissues reflects the intensity of oxidative stress and glycemia. As a physiological process, aging is associated with AGE accumulation and changing the morphology and functions of the vascular wall. Accelerated AGE accumulation initiates inflammation, contributing to the development of cardiovascular diseases, such as arterial hypertension, coronary heart diseases, and atherosclerosis of peripheral arteries; conditions associated with high cardiovascular risks such as prediabetes, diabetes mellitus type 2, and chronic kidney diseases are also characterized by the accelerated AGEs accumulation. The ability of AGEs to fluorescence underlies noninvasively in blood serum, tissues, and skin using a well-proven technique of autofluorescence, which is little known to domestic specialists. This review presents the possibilities of autofluorescence to reflect arterial wall remodeling, which includes stiffness, vascular endothelial function, atherosclerotic plaque formation, and instability, using modern materials. The review emphasizes the evidence base regarding the ability of this method to predict mortality and cardiovascular events in a large population from low to high risk.

Keywords: advanced glycation end products; cardiovascular risk stratification; skin autofluorescence.

To cite this article:

Lebedev PA, Davydova NA, Paranina EV, Skuratova MA. Skin autofluorescence as an indicator of advanced glycation end-product accumulation in the prognosis of age-related cardiovascular disease: literature review. *Cardiosomatics*. 2023;14(1):37-48. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS225838>

Received: 12.12.2022

Accepted: 24.02.2023

Published: 28.04.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Разработка методов, способных увеличить точность стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — актуальное направление кардиопревенции, реализация персонализированного подхода. Одним из таких направлений является неинвазивное определение конечных продуктов гликирования (КПГ) с помощью портативных приборов-ридеров аутофлуоресценции кожи (АФК). В отечественной литературе не представлена информация об исследованиях, составляющих доказательную базу, которая на настоящий момент позволяет рассматривать параметр АФК как биомаркер заболеваний, ассоциированных с возрастом, и их осложнений.

Цель исследования — представить обзор литературы, отражающий современный доказательный контент в отношении параметра АФК как биомаркера основной сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с возрастом.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Данная работа представляет собой обзор данных литературы, основанный на результатах проспективных исследований, опубликованных в статьях в базы данных PubMed / MEDLINE в 2013–2023 гг. (среди англоязычных публикаций). Поиск проводили по запросу: «skin autofluorescence» AND «cardiovascular events». Включали пациентов от практически здоровых до лиц с хронической болезнью почек (ХБП), в том числе в терминальной стадии, сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), с клиническими проявлениями атеросклероза, хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Найдено 14 публикаций, из которых 2 метаанализа, 1 — с числом находившихся под наблюдением пациентов менее 100. Таким образом, нами использовано 46 источников (с учётом ранее опубликованных нами работ по данной тематике), отражающих способность параметра АФК, измеренного на старте, независимо предсказывать сердечно-сосудистые осложнения и общую смертность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Образование конечных продуктов гликирования и их роль в старении и в патогенезе связанных с возрастом сердечно-сосудистых заболеваний

КПГ — это сложные гетерогенные молекулы, образующиеся в результате неферментативной реакции между восстанавливающими сахарами (включая фруктозу и глюкозу) и белками, липидами или нуклеиновыми кислотами с последующей химической перестройкой, что приводит к сшиванию белков и флуоресценции [1]. КПГ могут быть сшиты через боковые цепи, образуя вещества с очень высокой молекулярной массой, устойчивые к деградации. КПГ повсеместно распространены в организме человека,

и их накопление свойственно старению [2], а также связанными с ним заболеваниями (СД 2, атеросклероз, ХБП).

Тканевые КПГ подразделяют на 3 типа в соответствии с их биохимическими свойствами:

1) поперечно-сшитые флуоресцирующие КПГ (пентаэтин, димер глиоксаль-лизина — GOLD);

2) поперечно-сшитые нефлуоресцирующие — димер метилглиоксаль-лизина (MOLD), аргинин-лизин имидазол (ALI);

3) не поперечно-сшитые КПГ, такие как N-карбоксиметиллизин (CML), пирралин.

Наиболее распространённым КПГ в тканях является CML, который образуется путём оксидативной денатурации продуктов Амадори (вещества, образованные первичной конденсацией белка и восстановленного сахара) или реакции лизина с дикарбонилами. Эндогенные КПГ образуются в ходе реакции трёхступенчатого процесса, известного как реакция Майяра [3]. В ранней фазе глюкоза реагирует со свободными аминогруппами, включая протеины, нуклеиновые кислоты и липиды. Это формирует нестабильные амиды альдегида с основаниями Шиффа, которые преобразуются в продукты Амадори. Наиболее известный биомаркер — гликированный гемоглобин (HbA1c), на использовании которого построена методология диагностики и лечения СД — относится к ранним продуктам гликирования, продуктам Амадори, с периодом полураспада 2 нед. В средней фазе продукты Амадори расщепляются в высокоактивные дикарбонилы как прекурсоры КПГ, реагирующие со свободными аминогруппами белков [4]. На финальной стадии эти дикарбонилы снова реагируют со свободными аминогруппами через окислительные или не связанные с окислением пути, формируя флуоресцирующие соединения, относящиеся к КПГ [5].

Экзогенные КПГ структурно и функционально не отличаются от эндогенных. Особенно ими богата пища, приготовленная на открытом огне, также их источником является курение. От 20 до 50% поступившего CML элиминируется с калом, остальное аккумулируется организмом. Повышенное поступление КПГ связано с оксидативным стрессом, воспалением [1, 2]. С другой стороны, существуют доказательства того, что диета с ограниченным поступлением КПГ (приготовленная на пару пища или продукты в сыром виде) уменьшает воспалительный процесс и представляет собой направление в диетологии, воздействующее на уменьшение прогрессирования хронических заболеваний [2].

Установлено по крайней мере 4 механизма повреждающего воздействия КПГ [6]:

1) внутриклеточное гликирование через модификацию белка, когда КПГ прямо нарушают структуру нуклеиновых кислот, энзимов, жиров, вызывая стресс эндоплазматического ретикулума; остатки лизина и аргинина в белках вовлечены в участки активности ферментов, и модификации этих КПГ могут привести к инактивации ферментов;

2) КПГ могут действовать в качестве каталитического сайта для образования свободных радикалов, усугублять

внутриклеточный окислительный стресс и увеличивать производство свободных радикалов кислорода через различные механизмы, такие как снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы, уменьшение запаса глутатиона, активации протеинкиназы С и т.д.;

3) КПП прямо или косвенно связываются со специфическими рецепторами на различных клеточных поверхностях, активируют нуклеарный фактор каппа-в (NF-κB);

4) КПП захватывают и сшивают макромолекулы, изменяя их функцию.

Существует 3 рецептора для КПП (RAGE): полноразмерный RAGE, N-усечённый RAGE и C-концевой RAGE, который имеет 2 изоформы — расщеплённый sRAGE и эндогенный секреторный esRAGE. sRAGE протеолитически расщепляется из полноразмерного RAGE. esRAGE образуется в результате альтернативного сплайсинга РНК-мессенджера полноразмерного RAGE [7]. Общий растворимый sRAGE включает в себя cRAGE и esRAGE в пропорции приблизительно 20–30% общего количества. Полноразмерный RAGE является мультилигандным рецептором, связанным с клетками, в то время как esRAGE и sRAGE циркулируют в крови. Взаимодействие КПП с полноразмерным RAGE активирует ядерный фактор NF-κB, повышает интенсивность экспрессии генов и высвобождения воспалительных цитокинов TNF-α, IL-6 и IL-1, а также увеличивает производство реактивных форм кислорода. sRAGE и esRAGE действуют как приманка для RAGE, связываясь с лигандом RAGE, и таким образом оказывают защитное действие против неблагоприятных последствий взаимодействия КПП с RAGE [6, 7]. Многие клетки, такие как макрофаги, мезангиальные клетки, фибробласты и эндотелиальные клетки, имеют рецепторы к КПП на поверхности, через которые осуществляется влияние на их функцию. На материале атеросклеротических бляшек, извлечённых при эндартерэктомии, показано, что накопление КПП связано с склонностью их к разрыву, обусловленному воспалительным компонентом и активностью металлопротеаз, истончающих покрывку бляшки. КПП аккумулированы в основном в макрофагах, окружающих некротическое ядро бляшки. Показано, что стимуляция клеточной линии моноцитов фактором некроза опухоли многократно увеличивала концентрацию в среде метилглиоксаля, который, в свою очередь, двукратно увеличивал интенсивность апоптоза. Таким образом, КПП выступают медиаторами воспалительного повреждения, нарушая стабильность бляшек [8].

КПП и их предшественники (дикарбонилы) связаны с прогрессированием СД, сущностью которого является хроническая гипергликемия. Даже у здоровых людей плазменные концентрации дикарбонил метилглиоксаля (MGO), глиоксаля (GO) и 3-дезоксиглюкозона (3-DG) увеличиваются после пероральной нагрузки глюкозой, что указывает на то, что потребление диеты с высоким содержанием углеводов может индуцировать эндогенное образование дикарбонилы и КПП. Привычный рацион с высоким содержанием углеводов связан с более

высокими концентрациями КПП, является отражением накопления и деградации КПП в тканях, где они могут быть вовлечены в тканевую дисфункцию [9].

Жёсткость сосудов — это патофизиологический процесс, в котором участвуют эндотелиальные и сосудистые гладкомышечные клетки, внеклеточный матрикс, периваскулярная жировая ткань и другие компоненты сосудистой стенки [10]. Жёсткость артерий независимо предсказывает сердечно-сосудистый риск, вызывая изолированную систолическую гипертензию и чрезмерное проникновение пульсового давления в микрососуды органов-мишеней, работающих при низком сосудистом сопротивлении, способствуя повреждению органов-мишеней, а также ремоделированию, дисфункции и недостаточности левого желудочка [11]. В сосудистой стенке коллаген и эластин подвергаются гликированию с образованием поперечных связей, превращающих их в устойчивые соединения, не склонные к деградации. С другой стороны, воздействуя на клеточные специализированные рецепторы, КПП активируют воспалительную реакцию, сопровождающуюся выбросом цитокинов, свободных форм кислорода и металлопротеиназ [12].

Помимо этого, КПП способствуют развитию и усугублению эндотелиальной дисфункции [13, 14] и функциональной жёсткости артерий путём снижения фосфорилирования и экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [15]. Повышение концентрации КПП в плазме крови достигает наибольших значений у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и сопровождается снижением концентрации sRAGE. Также существует прямая связь между sRAGE и циркулирующими эндотелиальными клетками и эндотелиальными прогениторными клетками. Такая связь служит подтверждением вазопротекторных свойств этого вида рецепторов [16]. Очевидно, что пациенты с гипертонией менее защищены от нежелательных эффектов КПП вследствие недостаточной конкурентной роли sRAGE против оси КПП–RAGE [17]. Кроме того, получены доказательства того, что соотношение КПП к растворимой форме рецепторов sRAGE является предиктором эндотелиальной функции [18]. Системное введение sRAGE оказывает благоприятное действие, снижая артериальное давление (АД), а также уменьшая пролиферацию неоинтимы в исследованиях на животных [19]. Имеется убедительное подтверждение того, что ось КПП–RAGE вовлечена в артериальную жёсткость и регуляцию АД. Также гипертрофия левого желудочка находится в обратных соотношениях с концентрацией sRAGE в сыворотке крови [20]. Хроническая фибрилляция предсердий — одна из наиболее часто встречающихся аритмий, связанная с возрастом. Уровни КПП и sRAGE в плазме крови были выше у пациентов с фибрилляцией предсердий независимо от СД, и они положительно коррелировали с размерами предсердий, что указывает на роль оси КПП–RAGE в аритмогенном структурном ремоделировании предсердий [21]. Ингибирование образования КПП, снижение их

потребления, блокада взаимодействия КПП–RAGE, подавление экспрессии RAGE и экзогенное введение sRAGE могут стать новыми терапевтическими стратегиями для лечения артериальной жёсткости и ассоциированных с ней болезней [22].

Валидизация аутофлуоресценции кожи как метода измерения конечных продуктов гликирования

Аккумуляция КПП — универсальный процесс, зависящий от возраста — происходит в том числе и в коже, что сопровождается известными признаками её старения: появлением морщин, потерей эластичности, тусклостью, пигментацией и снижением функции. Наиболее важными КПП в коже являются (в порядке убывания концентрации) глюкозепан, карбоксиметил-лизин CML, пентозидин и кардоксизтил-лизин CEL. Показано, что АФК является маркёром большинства из этих аккумулированных в коже КПП [23].

Известны коммерческие приборы, позволяющие неинвазивно измерять АФК, так называемые ридеры. В большинстве исследований, приведённых в нашем обзоре, использован «AGE Reader» (DiagnOptics Technologies BV, Нидерланды) — полностью автоматизированный прибор. Технические и оптические детали этого устройства подробно описаны [23]. Прибор «AGE Reader» создаёт слабое ультрафиолетовое облучение участка кожи площадью 1 см², используя источник света с пиком возбуждения 370 нм. АФК определяют по соотношению между эмиссией флуоресценции в диапазоне длин волн от 420 до 600 нм и отражённым иницирующим световым потоком с длиной волны от 300 до 420 нм, которое измеряют с помощью спектрометра и программного обеспечения. Измерения АФК производят на внутренней поверхности предплечья, в положении сидя, при комнатной температуре. Серия из 3 последовательных измерений проводится на 3 различных участках кожи на одном и том же предплечье, что занимает <1 мин. Среднее значение АФК рассчитывают на основе этих 3 последовательных измерений и используют в анализе. Коэффициент вариации серий измерений, выполненных у каждого пациента в исследовании [23], составил 5%, что считается приемлемым для биологических исследований.

Метод определения АФК независим от оператора, автоматизирован, не требует расходных материалов, может быть быстро осуществлён практически у постели пациента наряду с тем, что позволяет получить клинически и прогностически важную информацию (см. далее). Такие приборы представляются востребованными в отечественной практике. Коллективом кафедры Самарского государственного университета разработан промышленный образец ридера, имеющий технические преимущества в виде дополнительного канала, позволившего увеличить чувствительность при сопоставимой погрешности [24].

Нами проведена апробация ридера в клиническом исследовании, направленном на определение прогностической значимости АФК у пациентов с мультифокальными проявлениями атеросклероза [25].

Параметр аутофлуоресценции кожи как биомаркёр сердечно-сосудистого ремоделирования

В когортном исследовании 906 пациентов китайской популяции без СД 2 в анамнезе определена способность АФК отражать сердечно-сосудистый риск по индивидуальным сочетаниям известных факторов риска. Возраст, систолическое АД, HbA1c, глюкоза натощак, триглицериды, общий холестерин, сниженный уровень липопротеинов высокой плотности и мочевая кислота, разделённые на терцили, оказались ассоциированы с параметром АФК: значения отношения шансов ОШ, составили 1,09 (95% доверительный интервал, ДИ, 1,42–2,86), 2,61 (95% ДИ 1,11–6,14) и 5,41 (95% ДИ 2,42–12,07) соответственно [26].

В систематическом обзоре и метаанализе обобщены данные о связи параметра АФК с одной стороны и артериальной жёсткости, определяемой по параметру скорости пульсовой волны, и толщиной интимы сонной артерии — с другой. Систематический поиск был проведён с использованием баз данных вплоть до 2020 года. В метаанализ были включены 25 исследований на материале 6306 испытуемых. Объединённый коэффициент корреляции АФК со скоростью пульсовой волны составил 0,25 (95% ДИ 0,18–0,31) и 0,31 (95% ДИ 0,25–0,38) — для толщины интима-медиа сонной артерии [27].

Для тестирования гипотезы о влиянии КПП на артериальную жёсткость изучена зависимость между параметром АФК, КПП в плазме с одной стороны и жёсткостью артерий — с другой у 862 участников Маастрихтского исследования (средний возраст 60 лет; 45% женщины) с нормальным ($n=469$), нарушенным метаболизмом глюкозы ($n=140$) или с СД 2 ($n=253$). Более высокая АФК, измеренная с помощью ридера, и пентозидин в плазме крови были независимо связаны с более высокой скоростью распространения пульсовой волны: стандартизованный β -коэффициент в линейном регрессионном анализе ($s\beta$)=0,10, 95% ДИ 0,03–0,17 и $s\beta$ =0,10, ДИ 0,04–0,16 соответственно, и с центральным пульсовым давлением — $s\beta$ =0,08, 95% ДИ 0,01–0,15 и $s\beta$ =0,07, 95% ДИ 0,01–0,13 соответственно. Ассоциации между АФК и пентозидином, а также скоростью пульсовой волны каротидно-фemorальной системы были более выражены у лиц с СД 2 [28].

В рамках Европейского проспективного исследования (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC), включившего 3535 участников (средний возраст 67 лет, 60% женщины) определяли способность АФК отражать жёсткость артериальной стенки по скорости пульсовой волны, индексу аугментации и лодыжечно-плечевому индексу. Участники были разделены на группы

с нормогликемией, предиабетом и СД 2. АФК ассоциировалась со скоростью пульсовой волны, индексом аугментации и лодыжечно-брахиальным индексом, скорректированные β -коэффициенты (95% ДИ) на единицу прироста АФК составили: 0,38 (0,21–0,55) для каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны; 0,25 (0,14–0,37) для скорости пульсовой волны аорты; 1,00 (0,29–1,70) для индекса аугментации аорты; 4,12 (2,24–6,00) для индекса аугментации плечевой артерии и -0,04 (-0,05– -0,02) для лодыжечно-плечевого индекса. Ассоциации были наиболее сильными у мужчин, более молодых людей и оказались сопоставимы во всех группах с предиабетом и СД2 [29].

В шведской популяции с целью определения связи АФК с субклиническими признаками каротидного атеросклероза было проведено исследование, в котором приняли участие 496 пациентов (средний возраст 72 года). Методом ультразвукового сканирования определяли общую площадь бляшек в бассейне правой сонной артерии, включая её луковичу и ответвления. Каждый прирост АФК на 1 стандартное отклонение ассоциировался с повышенным риском крупных бляшек (ОШ=1,32, 95% ДИ 1,05–1,66, $p=0,018$) независимо от СД 2 и факторов сердечно-сосудистого риска. Верхний квартиль АФК был связан с примерно двукратным риском оказаться в популяции с наибольшим размером бляшек (верхний квартиль с общей площадью бляшек ≥ 35 мм²): ОШ=1,88, 95% ДИ 1,05–3,39, $p=0,027$ в полностью скорректированном анализе. Таким образом, и в пожилой популяции АФК была связана с увеличением степени каротидного атеросклероза, измеренного как общая площадь бляшек, независимо от диабета и факторов сердечно-сосудистого риска [30].

Отдельный интерес представляют исследования по выявлению предикторов сердечно-сосудистых исходов у пациентов умеренного риска без клинических признаков заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Большая доказательная база собрана в отношении кальциевого индекса, определяемого в ходе мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий. Например, 23 637 пациентов низкого и умеренного риска, прошедшие это диагностическое исследование, находились под наблюдением на протяжении 11,4 лет. Даже небольшое увеличение коронарного кальциевого индекса (CACS) от 1 до 100 увеличивало риск развития инфаркта миокарда в 2,2, инсульта — в 1,4, главных сердечно-сосудистых событий — в 1,4 и смерти — в 1,2 раза [31]. С этих позиций большой интерес вызывает исследование, в котором установлена связь АФК с выраженностью CACS. В когорте крупного популяционного исследования Swedish CardioPulmonary BioImage Study (SCAPIS) у 4416 человек (в возрасте 50–64 лет) без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) определяли АФК и параметры субклинического атеросклероза. В общей сложности у 615 (13,9%) обследованных CACS >100, а 1340 (30,3%) человек имели двусторонние бляшки сонных артерий. Увеличение параметра АФК на 1 стандартное отклонение

ассоциировалось с увеличением числа обследованных с параметром CACS >100: ОШ=1,17, 95% ДИ 1,06–1,29, $p=0,001$. В похожих соотношениях увеличивались общая площадь каротидных бляшек и наличие двусторонних каротидных бляшек: ОШ=1,10, 95% ДИ 1,01–1,19, $p=0,02$. Это подтверждает независимую связь АФК с субклиническим атеросклерозом и даёт возможность рассматривать АФК как маркер для выявления лиц среднего возраста с повышенным риском развития ССЗ [32].

В другом когортном поперечном исследовании (включены 2568 человек обоего пола без СД и ССЗ) изучали способность АФК отражать выраженность атеросклеротического ремоделирования. Методом ультразвукографии исследовали бассейны сонных и бедренных артерий. Кроме того, пентозидин, карбоксиметил-лизин (CML) и AGE-рецепторы (RAGE) в сыворотке крови оценивали в гнездовом исследовании случай-контроль с участием 41 человека без бляшек и 41 человека с субклиническими признаками атеросклероза. АФК коррелировал с общим числом пораженных областей ($p < 0,001$), пропорционально увеличиваясь с 1,8 (1,6–2,1) отн. ед. у лиц без наличия бляшек до 2,3 (1,9–2,7) отн. ед. у пациентов с ≥ 8 бляшками ($p < 0,001$). Также наблюдалась корреляция между АФК и общей площадью бляшек ($p < 0,001$). Площадь под ROC-кривой составила 0,65 (0,61–0,68) для выявления мужчин с субклиническим атеросклерозом. Многовариантная логистическая регрессия продемонстрировала значительную и независимую связь между АФК и наличием субклинических признаков атеросклероза, однако значимых различий в показателях пентозидина, CML и RAGE в сыворотке крови авторы не наблюдали. Очевидно, преимуществом параметра АФК является способность отражать «метаболическую память», связанную с долговременными процессами накопления флуоресцирующих аддуктов, в отличие от тех, которые могут быть определены в крови и подвержены быстрому изменению. Авторы считают, что АФК может предоставить клинически значимую информацию для текущих стратегий по оценке сердечно-сосудистого риска, особенно среди мужского населения [33].

В высокотехнологичном исследовании пациентов с ССЗ с целью изучения взаимосвязи между АФК и составом бляшки как критерием её нестабильности применяли оптическую когерентную томографию. В работу были включены 108 человек с ССЗ, которым во время чрескожного коронарного вмешательства выполняли оптическую когерентную томографию. Всех пациентов разделили на 2 группы: с высоким ($\geq 2,6$ отн. ед) и низким ($< 2,6$ отн. ед) уровнем АФК. В группе с высоким уровнем АФК обнаружено гораздо больше нестабильных бляшек по типу фиброатеромы с тонкой покрышкой, кальцифицированных или разорванных бляшек по сравнению с группой с низким уровнем АФК. При мультифакторном анализе холестерин липопротеинов низкой плотности — ЛПНП (ОШ=1,15, 95% ДИ 1,00–1,32, $p=0,043$), триглицериды (для повышения на 10 мг/дл ОШ=1,04, 95% ДИ 1,01–1,13, $p=0,016$) и АФК (ОШ=4,28,

95% ДИ 1,86–9,84, $p < 0,001$) оказались независимыми факторами фиброатеромы с тонкой покрышкой, тогда как АФК (ОШ=2,61, 95% ДИ 1,02–6,70, $p=0,047$), расчётная скорость гломерулярной фильтрации (ОШ=0,68, 95% ДИ 0,49–0,93, $p=0,017$) и ЛПНП (ОШ=1,19, 95% ДИ 1,01–1,41, $p=0,037$) были независимыми предикторами разрыва бляшек. Таким образом, высокий уровень АФК связан с уязвимостью бляшек у пациентов с ССЗ, что свидетельствует о клинической пользе измерения АФК для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий в будущем [34].

Способность АФК и КПГ крови отражать процессы сосудистого ремоделирования у пациентов с СД 2 тестировали в японской популяции. В кросс-секционное исследование включили 122 пациента, прошедших мультиспиральную компьютерную томографию, для оценки САСС. АФК положительно коррелировала с возрастом, полом, длительностью диабета, скоростью пульсовой волны, систолическим АД, сывороточным креатинином и САСС. Кроме того, АФК отрицательно коррелировала с индексом массы тела, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и концентрацией С-пептида в сыворотке крови. Согласно мультифакторному анализу, возраст и систолическое АД продемонстрировали сильную положительную, а СКФ — отрицательную корреляцию со значениями АФК. Множественным линейным регрессионным анализом установлена взаимосвязь АФК и САСС независимо от возраста, пола, продолжительности диабета, величины HbA1c, индекса массы тела и АД. Тем не менее АФК не показал никакой связи с сывороточными уровнями КПГ, такими как Nε-(карбоксиметиллизин) и 3-дезоксиглюкозон. Этот результат указывает на то, что тканевое содержание КПГ, определяемое АФК, более важно, чем определение концентрации КПГ крови для патогенеза диабетических макрососудистых поражений [35].

Для установления взаимосвязи между КПГ и субклиническим атеросклерозом у пациентов с начальной и умеренной ХБП было проведено исследование случай-контроль, включившее 87 пациентов с СКФ от 89 до 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ и 87 человек без диабета и ХБП, подобранных по возрасту, полу, индексу массы тела и окружности талии. У всех обследованных определяли АФК. Наличие атеросклеротического ремоделирования сонных и бедренных артерий оценивали с помощью ультразвукового сканирования, определяли сосудистый возраст и оценивали риск по шкале SCORE. Установлено увеличение АФК по сравнению с контрольной группой: $2,5 \pm 0,6$ против $2,2 \pm 0,4$ отн. ед. Значение АФК $> 2,0$ отн. ед. сопровождалось трёхкратным увеличением риска обнаружения атеросклеротической бляшки (ОШ=3,0, 95% ДИ 1,4–6,5, $p=0,006$). Когда сосудистый возраст оценивали по АФК (такая аппроксимация заложена в функцию ридера), субъекты с ХБП оказались почти на 12 лет старше контрольной группы ($70,3 \pm 25,5$ против $58,5 \pm 20,2$ лет, $p=0,001$). АФК отрицательно коррелировала со скоростью гломерулярной фильтрации ($r=-0,354$) и ЛПНП-холестерином ($r=-0,269$, $p=0,001$)

и положительно коррелировала с возрастом ($r=0,472$, $p=0,002$), пульсовым АД и риском SCORE ($r=0,451$, $p=0,002$). Многофакторный анализ показал, что возраст и СКФ независимо предсказывали АФК. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать АФК для оценки сердечно-сосудистого риска при ХБП [36].

Следует считать установленным факт существенного увеличения АФК у пациентов с терминальной ХБП, например, находящихся на программном гемодиализе, что связано с резким уменьшением их экскреции с мочой. Имеются также свидетельства прогностической ценности АФК в отношении смертности пациентов этого профиля [37].

Параметр аутофлуоресценции кожи как фактор прогноза сердечно-сосудистых заболеваний

В крупном проспективном популяционном исследовании была изучена прогностическая роль АФК в возникновении СД 2, а также ССЗ и смертности в общей популяции. Наблюдение охватывало 72 880 участников голландского когортного исследования Lifelines без признаков СД 2 или ССЗ, которые прошли обследование в период с 2007 по 2013 год. За период наблюдения в 4 года (диапазон 0,5–10 лет) у 1056 человек (1,4%) развился СД 2, у 1258 (1,7%) диагностировали СД 2, 1258 (1,7%) был поставлен диагноз ССЗ, а 928 (1,3%) человек умерли. Исходная АФК была повышена у участников с развившимся СД 2 и/или ССЗ, а также у умерших пациентов (все $p < 0,001$) по сравнению с теми, кто выжил и не имел признаков перечисленных заболеваний. АФК предсказывала развитие СД 2, ССЗ и смертность независимо от нескольких традиционных факторов риска, таких как метаболический синдром, уровень глюкозы и HbA1c [38].

В другой когорте того же популяционного исследования, представленной пациентами с установленным диагнозом СД 2 (2349 обследованных), большинство из которых (2071) исходно не имели проявлений ССЗ, оценивали возможность АФК предсказывать летальность и новые случаи ССЗ и их осложнений. Средний возраст участников составил 57,0 лет. 11% участников с известным СД 2 лечились диетой, остальные использовали пероральные препараты, снижающие уровень глюкозы, с инсулином или без него; 6% использовали только инсулин. Группа с известным СД 2 характеризовалась более высокой АФК, чем участники с недавно выявленным СД 2 (АФК Z-score $0,56 \pm 0,99$ против $0,34 \pm 0,89$ отн. ед., $p < 0,001$), что отражает более длительную гипергликемию в первой группе. Участники с имеющимися ССЗ и СД 2 имели самый высокий показатель АФК Z-score: $0,78 \pm 1,25$ отн. ед. В течение среднего периода наблюдения в 3,7 года у 195 (7,6%) человек развилось атеросклеротическое ССЗ, а 137 (5,4%) пациента умерли. Параметр АФК был тесно связан с комбинированным исходом нового ССЗ или смертности (ОШ=2,59, 95% ДИ 2,10–3,20, $p < 0,001$), а также с частотой ССЗ (ОШ=2,05,

95% ДИ 1,61–2,61, $p < 0,001$) и смерти как отдельного исхода (ОШ=2,98, 95% ДИ 2,25–3,94, $p < 0,001$). В этой работе параметр АФК продемонстрировал более сильную связь с будущими ССЗ и смертностью, чем уровень холестерина или АД [39].

В недавнем проспективном исследовании 3806 пациентов с СД2 показано значимое увеличение риска ССЗ (ОШ=1,18), ишемической болезни сердца (ОШ=1,25) и ХСН (ОШ=1,53) на каждое стандартное отклонение параметра АФК [40].

Помимо СД 2, другой частой коморбидной патологией, сопряжённой с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и летальностью, является ХБП. В современных клинических рекомендациях снижение СКФ < 60 мл/мин соответствует III стадии ХБП, автоматически относя пациента к категории высокого сердечно-сосудистого риска. В проспективном исследовании 1707 пациентов с ХБП III стадии установлена прогностическая роль параметра АФК. В течение наблюдения, средний срок которого составил 3,6 лет, 170 (10%) участников умерли. Наиболее распространённой причиной смерти стали ССЗ (41%). Наиболее высокий квартиль АФК оказался связан с увеличением кумулятивной летальности: ОШ=2,64, 95% ДИ 1,71–4,08, $p < 0,001$. 3-й квартиль АФК также сопряжён с увеличением смертности: ОШ=1,84, 95% ДИ 1,18–2,86, $p = 0,003$. После коррекции на наличие ССЗ, СД 2, курения, индекс массы тела, СКФ, альбуминурию и концентрацию гемоглобина взаимосвязь смертности с АФК утратила статистическую значимость. Авторы отмечают, что III стадия ХБП характерна для большинства пациентов с ХБП, но в то же время эта группа наиболее неоднородна по сопутствующим ССЗ и факторам, связанным со снижением СКФ, поэтому в этом направлении необходимы дополнительные исследования [41].

В британском исследовании 1747 пациентов с ХБП III стадии, которые находились под наблюдением в течение 5 лет, каждое увеличение исходного параметра АФК на 1 стандартное отклонение сопровождалось увеличением смертности на 16, а кардиальных осложнений — на 12% ($p < 0,01$) [42].

В метаанализе 10 работ с общим числом пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска 4189, включая пациентов с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей (ЗПА), также изучали прогностическую роль параметра АФК. Высокие значения АФК соответствовали увеличению риска сердечно-сосудистой смерти (2,06, 95% ДИ 1,58–2,67) и общей смертности (ОШ=1,91, 95% ДИ 1,42–2,56) [43]. В исследовании случай-контроль 492 пациентов с ЗПА установлено, что параметр АФК достоверно выше независимо от известных факторов сердечно-сосудистого риска и коморбидности по сахарному диабету и ХБП, хотя эти состояния связаны с дальнейшим увеличением параметра АФК [44]. Также

в наблюдательном исследовании 252 пациентов с ЗПА нижних конечностей увеличение АФК на 1 единицу было ассоциировано с увеличением риска ампутации в 3,05 раза независимо от коморбидности по СД или стадии хронической артериальной недостаточности [45].

ХСН также рассматривается как синдром, ассоциированный с возрастом. В проспективное исследование, направленное на изучение возможностей АФК как предиктора главных сердечно-сосудистых событий, были включены 204 пациента (средний возраст 68,1 года) обоего пола. Пациентов разделили на 2 группы: с высоким и низким уровнем АФК. Пациенты в группе АФК выше медианы были значительно старше, имели более высокую распространённость ХБП и чаще переносили операцию по шунтированию коронарных артерий, однако между группами не обнаружено значительных различий по полу, распространённости СД, фракции выброса левого желудочка и толерантности к физической нагрузке. В течение среднего периода наблюдения (590 дней) фиксировали кумулятивную летальность и госпитализацию по поводу обострения ХСН. Этот кумулятивный параметр чаще достигался у пациентов в группе с высокой АФК, и АФК оказалась независимо связана с частотой развития данных событий (ОШ=1,86, 95% ДИ 1,08–3,12, $p = 0,03$) [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в нашем обзоре данные позволяют привлечь интерес к процессам неэнзимного гликирования, тесно связанными с ролью сахаров, процессов перекисного окисления в ремоделировании сосудистой системы. Кожа — доступный для неинвазивного исследования орган, накопление в котором продуктов конечной стадии гликирования создаёт так называемую метаболическую память, отражая интенсивность процессов старения, которые также лежат в основе актуальных неинфекционных заболеваний. Аккумуляция КПГ фактически во всех тканях организма, их доказанное участие в процессах воспаления и старения позволяют рассматривать эти вещества как значимую часть процесса, получившего название «inflammaging». Большая доказательная база к настоящему времени собрана в отношении возможности параметра АФК независимо от других факторов отражать процессы ремоделирования сосудистой стенки и предсказывать сердечно-сосудистые события. Тем не менее в отечественной литературе эта методика фактически не находит отражения, опыт применения АФК-ридеров единичен. Авторы надеются, что материал обзора поспособствует интересу исследователей к патогенетической роли КПГ для широкого круга заболеваний, а также к использованию доступной технологии стратификации риска, основанной на использовании АФК-ридеров, в области кардиологии, нефрологии, эндокринологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

Вклад авторов. П.А. Лебедев — формулировка целей и задач, структуры статьи; Н.А. Давыдова — методика и поиск литературных источников, отражающих проспективные исследования; Е.В. Паранина — формулирование теоретических представлений о роли КПГ; М.А. Скуратова — поиск источников по проблеме участия АФК в сердечно-сосудистом ремоделировании и изложение данного материала.

Источник финансирования. Не указан.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. P.A. Lebedev — formulation of goals and objectives, article structure; N.A. Davydova — methodology and search of the literature sources, reflecting prospective researches, the executor of own clinical research with the use of skin autofluorescent parameter; E.V. Paranina — formulation of the theoretical concept of the role of advanced glycation products; M.A. Skuratova — searching for the sources on skin autofluorescence involvement in cardiovascular remodeling and presentation of the given material.

Funding source. Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Salazar J., Navarro C., Ortega Á., et al. Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, N 14. P. 7236. doi: 10.3390/ijerph18147236
- Simm A. Protein glycation during aging and in cardiovascular disease // *J Proteomics*. 2013. N 92. P. 248–259. doi: 10.1016/j.jprot.2013.05.012
- Tessier F.J. The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation // *Pathol Biol (Paris)*. 2010. Vol. 58, N 3. P. 214–219. doi: 10.1016/j.patbio.2009.09.014
- Rowan S., Bejarano E., Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018. Vol. 1864, N 12. P. 3631–3643. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.036
- Perrone A., Giovino A., Benny J., Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. N 2020. P. 3818196. doi: 10.1155/2020/3818196
- Reddy V.P., Aryal P., Darkwah E.K. Advanced Glycation End Products in Health and Disease // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10, N 9. P. 1848. doi: 10.3390/microorganisms10091848
- Yonekura H., Yamamoto Y., Sakurai S., et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury // *Biochem J*. 2003. Vol. 370, Pt. 3. P. 1097–1109. doi: 10.1042/BJ20021371
- Hanssen N.M., Wouters K., Huijberts M.S., et al. Higher levels of advanced glycation endproducts in human carotid atherosclerotic plaques are associated with a rupture-prone phenotype // *Eur Heart J*. 2014. Vol. 35, N 17. P. 1137–1146. doi: 10.1093/eurheartj/eh402
- Maassen K., van Greevenbroek M.M.J., Scheijen J.L.J.M., et al. High dietary glycemic load is associated with higher concentrations of urinary advanced glycation endproducts: the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) Study // *Am J Clin Nutr*. 2019. Vol. 110, N 2. P. 358–366. doi: 10.1093/ajcn/nqz119
- Budoff M.J., Alpert B., Chirinos J.A., et al. Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index // *Am J Hypertens*. 2022. Vol. 35, N 5. P. 441–453. doi: 10.1093/ajh/hpab178
- Laurent S., Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly // *Front Cardiovasc Med*. 2020. N 7. P. 544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302
- 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, N 1. P. 59. doi: 10.1186/s10020-018-0060-3
- Zuo L., Prather E.R., Stetskiy M., et al. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 18. P. 4472. doi: 10.3390/ijms20184472
- Uribarri J., Stirban A., Sander D., et al. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30, N 10. P. 2579–2582. doi: 10.2337/dc07-0320
- Xu B., Chibber R., Ruggiero D., et al. Impairment of vascular endothelial nitric oxide synthase activity by advanced glycation end products // *FASEB J*. 2003. Vol. 17, N 10. P. 1289–1291. doi: 10.1096/fj.02-0490fje
- Gryszczyńska B., Budzyń M., Begier-Krasińska B., et al. Association between Advanced Glycation End Products, Soluble RAGE Receptor, and Endothelium Dysfunction, Evaluated by Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Patients with Mild and Resistant Hypertension // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 16. P. 3942. doi: 10.3390/ijms20163942
- Senatus L.M., Schmidt A.M. The AGE-RAGE Axis: Implications for Age-Associated Arterial Diseases // *Front Genet*. 2017. N 8. P. 187. doi: 10.3389/fgene.2017.00187
- Kajikawa M., Nakashima A., Fujimura N., et al. Ratio of serum levels of AGEs to soluble form of RAGE is a predictor of endothelial function // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38, N 1. P. 119–125. doi: 10.2337/dc14-1435
- Sakaguchi T., Yan S.F., Yan S.D., et al. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis // *J Clin Invest*. 2003. Vol. 111, N 7. P. 959–972. doi: 10.1172/JCI17115
- Liu Q., Chen H.B., Luo M., Zheng H. Serum soluble RAGE level inversely correlates with left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients // *Genet Mol Res*. 2016. Vol. 15, N 2. doi: 10.4238/gmr.15028414
- Raposeiras-Roubin S., Rodiño-Janeiro B.K., Grigorian-Shamagian L., et al. Evidence for a role of advanced glycation end products in atrial fibrillation // *Int J Cardiol*. 2012. Vol. 157, N 3. P. 397–402. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.05.072
- Prasad K., Manish M. Do advanced glycation end products and its receptor play a role in pathophysiology of hypertension? // *Int J Angiol*. 2017. Vol. 26, N 1. P. 1–11. doi: 10.1055/s-0037-1598183

23. Meerwaldt R., Graaff R., Oomen P.H., et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation // *Diabetologia*. 2004. Vol. 47, N 7. P. 1324–1330. doi: 10.1007/s00125-004-1451-2
24. Kornilin D.V., Grishanov V.N., Cherepanov K.V. Pulse excitation fluorescence meter for diagnostic purposes // *Proc SPIE 10685, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI*. 2018. Vol. 1068515. doi: 10.1117/12.2306588
25. Давыдова Н.А., Лебедев П.А., Аюпов А.М., и др. Параметр аутофлюоресценции кожи как фактор неблагоприятного прогноза у пациентов с периферическими формами атеросклероза // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2022. Т. 18, № 4. С. 568–575.
26. Zhang Y., Jiang T., Liu C., et al. Effectiveness of Early Advanced Glycation End Product Accumulation Testing in the Diagnosis of Diabetes: A Health Risk Factor Analysis Using the Body Mass Index as a Moderator // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. N 12. P. 766778. doi: 10.3389/fendo.2021.766778
27. Saz-Lara A., Álvarez-Bueno C., Martínez-Vizcaíno V., et al. Are Advanced Glycation End Products in Skin Associated with Vascular Dysfunction Markers? A Meta-Analysis // *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Vol. 17, N 18. P. 6936. doi: 10.3390/ijerph17186936
28. van Eupen M.G., Schram M.T., van Sloten T.T., et al. Skin autofluorescence and pentosidine are associated with aortic stiffening: the Maastricht study // *Hypertension*. 2016. Vol. 68, N 4. P. 956–963. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07446
29. Birukov A., Cuadrat R., Polemiti E., et al. Advanced glycation end-products, measured as skin autofluorescence, associate with vascular stiffness in diabetic, pre-diabetic and normoglycemic individuals: a cross-sectional study // *Cardiovasc Diabetol*. 2021. Vol. 20, N 1. P. 110. doi: 10.1186/s12933-021-01296-5
30. Juić A., Östling G., Persson M., et al. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end product levels is associated with carotid atherosclerotic plaque burden in an elderly population // *Diab Vasc Dis Res*. 2019. Vol. 16, N 5. P. 466–473. doi: 10.1177/1479164119845319
31. Mitchell J.D., Paisley R., Moon P., et al. Coronary artery calcium and long-term risk of death, myocardial infarction, and stroke: The Walter Reed Cohort Study // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018. Vol. 11, N 12. P. 1799–1806. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.09.003
32. Pan J., Bao X., Gonçalves I., et al. Skin autofluorescence, a measure of tissue accumulation of advanced glycation end products, is associated with subclinical atherosclerosis in coronary and carotid arteries // *Atherosclerosis*. 2022. N345. P. 26–32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis
33. Sanchez E., Betriu A., Yeramian A., et al. Skin autofluorescence measurement in subclinical atheromatous disease: results from the ILERVAS project // *J Atheroscler Thromb*. 2019. Vol. 26, N 10. P. 879–889. doi: 10.5551/jat.47498
34. Fujino Y., Attizzani G.F., Tahara S., et al. Association of skin autofluorescence with plaque vulnerability evaluated by optical coherence tomography in patients with cardiovascular disease // *Atherosclerosis*. 2018. N 274. P. 47–53. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.001
35. Hangai M., Takebe N., Honma H., et al. Association of advanced glycation end products with coronary artery calcification in Japanese subjects with type 2 diabetes as assessed by skin autofluorescence // *J Atheroscler Thromb*. 2016. Vol. 23, N 10. P. 1178–1187. doi: 10.5551/jat.30155
36. Sánchez E., Betriu À., Arroyo D., et al. Skin Autofluorescence and Subclinical Atherosclerosis in Mild to Moderate Chronic Kidney Disease: A Case-Control Study // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 1. P. e0170778. doi: 10.1371/journal.pone.0170778
37. Siritopol D., Hogas S., Veisa G., et al. Tissue advanced glycation end products (AGEs), measured by skin autofluorescence, predict mortality in peritoneal dialysis // *Int Urol Nephrol*. 2015. Vol. 47, N 3. P. 563–569. doi: 10.1007/s11255-014-0870-3
38. van Waateringe R.P., Fokkens B.T., Slagter S.N., et al. Skin autofluorescence predicts incident type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality in the general population // *Diabetologia*. 2019. Vol. 62, N 2. P. 269–280. doi: 10.1007/s00125-018-4769-x
39. Jin Q., Lau E.S.H., Luk A.O.Y., et al. Skin autofluorescence is associated with higher risk of cardiovascular events in Chinese adults with type 2 diabetes: A prospective cohort study from the Hong Kong Diabetes Biobank // *J Diabetes Complications*. 2021. Vol. 35, N 10. P. 108015. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108015
40. Boersma H.E., van Waateringe R.P., van der Klauw M.M., et al. Skin autofluorescence predicts new cardiovascular disease and mortality in people with type 2 diabetes // *BMC Endocr Disord*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 14. doi: 10.1186/s12902-020-00676-4
41. Shardlow A., McIntyre N.J., Kolhe N.V., et al. The association of skin autofluorescence with cardiovascular events and all-cause mortality in persons with chronic kidney disease stage 3: A prospective cohort study // *PLoS Med*. 2020. Vol. 17, N 7. P. e1003163. doi: 10.1371/journal.pmed.1003163
42. Fraser S.D., Roderick P.J., McIntyre N.J., et al. Skin autofluorescence and all-cause mortality in stage 3 CKD // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014. Vol. 9, N 8. P. 1361–1368. doi: 10.2215/CJN.09510913
43. Cavero-Redondo I., Soriano-Cano A., Alvarez-Bueno C., et al. Skin Autofluorescence-Indicated Advanced Glycation End Products as Predictors of Cardiovascular and All-Cause Mortality in High-Risk Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis // *J Am Heart Assoc*. 2018. Vol. 7, N 18. P. e009833. doi: 10.1161/JAHA.118.009833
44. deVos L.C., Noordzij M.J., Mulder D.J., et al. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end product deposition is elevated in peripheral artery disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013. Vol. 33, N 1. P. 131–138. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300016
45. de Vos L.C., Mulder D.J., Smit A.J., et al. Skin autofluorescence is associated with 5-year mortality and cardiovascular events in patients with peripheral artery disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014. Vol. 34, N 4. P. 933–938. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302731
46. Kunimoto M., Yokoyama M., Shimada K., et al. Relationship between skin autofluorescence levels and clinical events in patients with heart failure undergoing cardiac rehabilitation // *Cardiovasc Diabetol*. 2021. Vol. 20, N 1. P. 208. doi: 10.1186/s12933-021-01398-0

REFERENCES

1. Salazar J, Navarro C, Ortega Á, et al. Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7236. doi: 10.3390/ijerph18147236
2. Simm A. Protein glycation during aging and in cardiovascular disease. *J Proteomics*. 2013;92:248–259. doi: 10.1016/j.jpro.2013.05.012
3. Tessier FJ. The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(3):214–219. doi: 10.1016/j.patbio.2009.09.014
4. Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(12):3631–3643. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.036
5. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3818196. doi: 10.1155/2020/3818196
6. Reddy VP, Aryal P, Darkwah EK. Advanced Glycation End Products in Health and Disease. *Microorganisms*. 2022;10(9):1848. doi: 10.3390/microorganisms10091848
7. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J*. 2003;370(Pt 3):1097–1109. doi: 10.1042/BJ20021371
8. Hanssen NM, Wouters K, Huijberts MS, et al. Higher levels of advanced glycation endproducts 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
9. Maassen K, van Greevenbroek MMJ, Scheijen JLJM, et al. High dietary glycemic load is associated with higher concentrations of urinary advanced glycation endproducts: the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) Study. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(2):358–366. doi: 10.1093/ajcn/nqz119
10. Budoff MJ, Alpert B, Chirinos JA, et al. Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index. *Am J Hypertens*. 2022;35(5):441–453. doi: 10.1093/ajh/hpab178
11. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302
12. Fishman SL, 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;24(1):59. doi: 10.1186/s10020-018-0060-3
13. Zuo L, Prather ER, Stetskiy M, et al. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4472. doi: 10.3390/ijms20184472
14. Uribarri J, Stirban A, Sander D, et al. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2579–2582. doi: 10.2337/dc07-0320
15. Xu B, Chibber R, Ruggiero D, et al. Impairment of vascular endothelial nitric oxide synthase activity by advanced glycation end products. *FASEB J*. 2003;17(10):1289–1291. doi: 10.1096/fj.02-0490fje
16. Gryszczyńska B, Budzyń M, Begier-Kraśnińska B, et al. Association between Advanced Glycation End Products, Soluble RAGE Receptor, and Endothelium Dysfunction, Evaluated by Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Patients with Mild and Resistant Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3942. doi: 10.3390/ijms20163942
17. Senatus LM, Schmidt AM. The AGE-RAGE Axis: Implications for Age-Associated Arterial Diseases. *Front Genet*. 2017;8:187. doi: 10.3389/fgene.2017.00187
18. Kajikawa M, Nakashima A, Fujimura N, et al. Ratio of serum levels of AGEs to soluble form of RAGE is a predictor of endothelial function. *Diabetes Care*. 2015;38(1):119–125. doi: 10.2337/dc14-1435
19. Sakaguchi T, Yan SF, Yan SD, et al. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis. *J Clin Invest*. 2003;111(7):959–972. doi: 10.1172/JCI17115
20. Liu Q, Chen HB, Luo M, Zheng H. Serum soluble RAGE level inversely correlates with left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients. *Genet Mol Res*. 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15028414
21. Raposeiras-Roubin S, Rodiño-Janeiro BK, Grigorian-Shamagian L, et al. Evidence for a role of advanced glycation end products in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2012;157(3):397–402. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.05.072
22. Prasad K, Manish 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: 10.1055/s-0037-1598183
23. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia*. 2004;47(7):1324–1330. doi: 10.1007/s00125-004-1451-2
24. Kornilin DV, Grishanov VN, Cherepanov KV. Pulse excitation fluorescence meter for diagnostic purposes. *Proc SPIE 10685, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI*. 2018;1068515. doi: 10.1117/12.2306588
25. Davydova NA, Lebedev PA, Ayupov AM, et al. Skin autofluorescence parameter as an adverse prognosis factor in patients with peripheral forms of atherosclerosis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2022;18(4):568–575. (In Russ).
26. Zhang Y, Jiang T, Liu C, et al. Effectiveness of Early Advanced Glycation End Product Accumulation Testing in the Diagnosis of Diabetes: AHealth Risk Factor Analysis Using the Body Mass Index as a Moderator. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:766778. doi: 10.3389/fendo.2021.766778
27. Saz-Lara A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaino V, et al. Are Advanced Glycation End Products in Skin Associated with Vascular Dysfunction Markers? A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6936. doi: 10.3390/ijerph17186936
28. van Eupen MG, Schram MT, van Sloten TT, et al. Skin autofluorescence and pentosidine are associated with aortic stiffening: the Maastricht study. *Hypertension*. 2016;68(4):956–963. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07446
29. Birukov A, Cuadrat R, Polemiti E, et al. Advanced glycation end-products, measured as skin autofluorescence, associate with vascular stiffness in diabetic, pre-diabetic and normoglycemic individuals: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):110. doi: 10.1186/s12933-021-01296-5
30. Juić A, Östling G, Persson M, et al. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end product levels is associated with carotid atherosclerotic plaque burden in an elderly population. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(5):466–473. doi: 10.1177/1479164119845319

- 31.** Mitchell JD, Paisley R, Moon P, et al. Coronary artery calcium and long-term risk of death, myocardial infarction, and stroke: The Walter Reed Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(12):1799–1806. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.09.003
- 32.** Pan J, Bao X, Gonçalves I, et al. Skin autofluorescence, a measure of tissue accumulation of advanced glycation end products, is associated with subclinical atherosclerosis in coronary and carotid arteries. *Atherosclerosis*. 2022;345:26–32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis
- 33.** Sanchez E, Betriu A, Yeramian A, et al. Skin autofluorescence measurement in subclinical atheromatous disease: results from the ILERVAS project. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(10):879–889. doi: 10.5551/jat.47498
- 34.** Fujino Y, Attizzani GF, Tahara S, et al. Association of skin autofluorescence with plaque vulnerability evaluated by optical coherence tomography in patients with cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2018;274:47–53. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.001
- 35.** Hangai M, Takebe N, Honma H, et al., Association of advanced glycation end products with coronary artery calcification in Japanese subjects with type 2 diabetes as assessed by skin autofluorescence. *J Atherosclerosis Thromb*. 2016;23(10):1178–1187. doi: 10.5551/jat.30155
- 36.** Sánchez E, Betriu À, Arroyo D, et al. Skin Autofluorescence and Subclinical Atherosclerosis in Mild to Moderate Chronic Kidney Disease: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170778. doi: 10.1371/journal.pone.0170778
- 37.** Sirojop D, Hogas S, Veisa G, et al. Tissue advanced glycation end products (AGEs), measured by skin autofluorescence, predict mortality in peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(3):563–569. doi: 10.1007/s11255-014-0870-3
- 38.** van Waateringe RP, Fokkens BT, Slagter SN, et al. Skin autofluorescence predicts incident type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality in the general population. *Diabetologia*. 2019;62(2):269–280. doi: 10.1007/s00125-018-4769-x
- 39.** Jin Q, Lau ESH, Luk AOY, et al. Skin autofluorescence is associated with higher risk of cardiovascular events in Chinese adults with type 2 diabetes: A prospective cohort study from the Hong Kong Diabetes Biobank. *J Diabetes Complications*. 2021;35(10):108015. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108015
- 40.** Boersma HE, van Waateringe RP, van der Klauw MM, et al. Skin autofluorescence predicts new cardiovascular disease and mortality in people with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):14. doi: 10.1186/s12902-020-00676-4
- 41.** Shardlow A, McIntyre NJ, Kolhe NV, et al. The association of skin autofluorescence with cardiovascular events and all-cause mortality in persons with chronic kidney disease stage 3: A prospective cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(7):e1003163. doi: 10.1371/journal.pmed.1003163
- 42.** Fraser SD, Roderick PJ, McIntyre NJ, et al. Skin autofluorescence and all-cause mortality in stage 3 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(8):1361–1368. doi: 10.2215/CJN.09510913
- 43.** Caverio-Redondo I, Soriano-Cano A, Alvarez-Bueno C, et al. Skin Autofluorescence-Indicated Advanced Glycation End Products as Predictors of Cardiovascular and All-Cause Mortality in High-Risk Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(18):e009833. doi: 10.1161/JAHA.118.009833
- 44.** deVos LC, Noordzij MJ, Mulder DJ, et al. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end product deposition is elevated in peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(1):131–138. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300016
- 45.** de Vos LC, Mulder DJ, Smit AJ, et al. Skin autofluorescence is associated with 5-year mortality and cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):933–938. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302731
- 46.** Kunimoto M, Yokoyama M, Shimada K, et al. Relationship between skin autofluorescence levels and clinical events in patients with heart failure undergoing cardiac rehabilitation. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):208. doi: 10.1186/s12933-021-01398-0

ОБ АВТОРАХ

* **Лебедев Пётр Алексеевич**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 443099, Самара ул. Чапаевская, д. 89;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-2354>;
eLibrary SPIN: 8085-3904;
e-mail: palebedev@yahoo.com

Давыдова Найля Асиятовна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1956-3690>;
eLibrary SPIN: 7892-1422

Паранина Елена Владимировна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7021-4061>;
eLibrary SPIN: 9256-8661

Скуратова Мария Алексеевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0703-2764>;
eLibrary SPIN: 6774-6215

AUTHORS INFO

* **Petr A. Lebedev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 89 Chapaevskaya Str., 443099, Samara, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-2354>;
eLibrary SPIN: 8085-3904;
e-mail: palebedev@yahoo.com

Naila A. Davydova, graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1956-3690>;
eLibrary SPIN: 7892-1492

Elena V. Paranina, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7021-4061>;
eLibrary SPIN: 9256-8661

Maria A. Skuratova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0703-2764>;
eLibrary SPIN: 6774-6215

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author