

В.Н. Хабаров

КОЛЛАГЕН В КОСМЕТИЧЕСКОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

2018

Глава 4

ЕСТЕСТВЕННАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ КОЛЛАГЕНА И ЭЛАСТИНА, ПРИВОДЯЩАЯ К ПОСТЕПЕННОЙ ДЕГРАДАЦИИ ТКАНЕЙ

Кожа является тем органом, на котором наиболее наглядно прослеживаются процессы старения организма в целом. Совершенно очевидно, что свойства и функции кожных покровов с возрастом ухудшаются, что проявляется в постепенной деградации тканей. Причины этих негативных процессов связывают со множеством разнообразных, в том числе генетических и эпигенетических, факторов: снижением уровня регуляторных гормонов, падением скорости синтеза ГК и других гликозаминогликанов, фрагментацией и дезориентацией коллагеновых и эластиновых волокон (Хабаров и др., 2012). Эти факторы в целом приводят к изменению структурных связей в межклеточном матриксе, что отрицательно сказывается на способности фибробластов нормально функционировать в дерме и производить коллаген и эластин (Cauble et al., 2015; Mora Huertas et al., 2016; Naval et al., 2014; Qin et al., 2014; Jung et al., 2015; Panich et al., 2016; Rinnerthaler et al., 2015; Sherratt, 2013; Purohit et al., 2016; Guilbert et al., 2016; Weihermann et al., 2017). В совокупности это приводит к нарушению кожного гомеостаза и как следствие снижению тонуса кожных покровов (Tang et al., 2014; Varma et al., 2016). Конечными наглядными результатами являются атрофия, провисания, дряблость кожи, появление всё более заметных морщин.

Различного рода посттрансляционные модификации, которые претерпевают после синтеза в рибосомах практически все белки человеческого организма, совершенно обязательны для их нормального функционирования (Khoury et al., 2011). Эти процессы сложны и многообразны, протекают в норме с помощью различных ферментов под тщательным контролем множества эндогенных факторов. В случае

коллагенового белка I типа именно посттрансляционные модификации формируют тройную спираль зрелой макромолекулы (Van den Steen, 2001; Kadler, 2017).

Наряду с ферментативной модификацией внутриклеточные и внеклеточные белки претерпевают спонтанные локальные изменения своей химической структуры без участия ферментов (Vlassara et al., 1994; Ott et al., 2014; Panwar et al., 2016). Такие модификации по большей части, являются необратимыми и нерепарируемыми как собственными системами организма, так и современными лекарственными средствами (Tessier, 2010). Их появление и последующее накопление в зрелом коллагене происходит в результате избыточного образования поперечных ковалентных связей внутри и между коллагеновых фибрилл, что постепенно приводит к «старению» межклеточного матрикса и на молекулярном уровне проявляется в укрупнении, упрочнении, хрупкости коллагеновых и эластиновых фибрилл, волокон и пучков (Gkogkolou, Böhm, 2012; Golubev et al., 2017; Ahmed et al., 2017). Химические модификации коллагена и эластина, наиболее явно проявляющиеся при патологиях (диабет, гепатит, избыточное образование мочевины и др.), зависят от физиологической концентрации сахаров, мочевины, билирубина и некоторых других активных метаболитов, диффундирующих в межклеточный матрикс. Описание основных известных на данный момент типов таких реакций приводится в настоящей главе. Хотя они могут оказывать влияние на гомеостаз практически всех органов и тканей в организме, ввиду сложности темы и малочисленности экспериментальных данных *in vivo* речь пойдёт в основном о коже.

4.1. ГЛИКИРОВАНИЕ

В норме преобладающей химической реакцией между восстанавливающими углеводами и свободными аминокетильными группами белков (реже — липидов) в организме человека является гликозилирование. В зависимости от того, к какому атому — азота или кислорода — присоединяется углевод, различают N- и O-гликозилирование соответственно. Оно может быть ферментативным или неферментативным, иметь место в различных структурах клетки, в цитоплазме и ядре. В качестве примера ферментативного гликозилирования (внутриклеточного, в цистернах ШЭР) можно привести модификацию остатков гидроксипролина при формировании α -цепей коллагена после завершения гидроксипролина, но до спирализации (см. гл. 3). После образования тройной спи-

рали проколлагена его внутриклеточное гликозилирование завершается. Фибрилlogenез — формирование коллагеновых фибрилл из молекул тропоколлагена — происходит в межклеточном матриксе с помощью сходных ферментативных реакций гликозилирования. Структура образованных фибрилл стабилизируется путём формирования ковалентных сшивок молекул тропоколлагена (см. рис. 3.4, 3.7; Orgel et al., 2014). Ферментативное гликозилирование внеклеточных доменов мембраносвязанных рецепторных белков регулирует константы связывания сигнальных молекул со своими рецепторами (Галенок и др., 1989).

Гликированием называют процесс добавления молекулы углевода к молекуле белка или липида, протекающий без участия ферментов. Чаще всего такими углеводами служат галактозилглюкоза или галактоза, реже — другие изомеры глюкозы: лактоза, фруктоза, рибоза, манноза. Эти реакции, называемые реакциями Майяра (Maillard reactions), представляют собой сложные многоступенчатые процессы с участием карбонилсодержащих веществ и свободных аминогрупп белковых молекул. Различают обратимую и необратимую стадии последовательного ряда химических превращений (рис. 4.1).

При развитии реакции Майяра образуется большое количество промежуточных веществ, начиная с шиффовых оснований, которые далее подвергаются различным окислительным превращениям с формированием на заключительных стадиях темноокрашенных продуктов — меланоидинов (рис. 4.2).

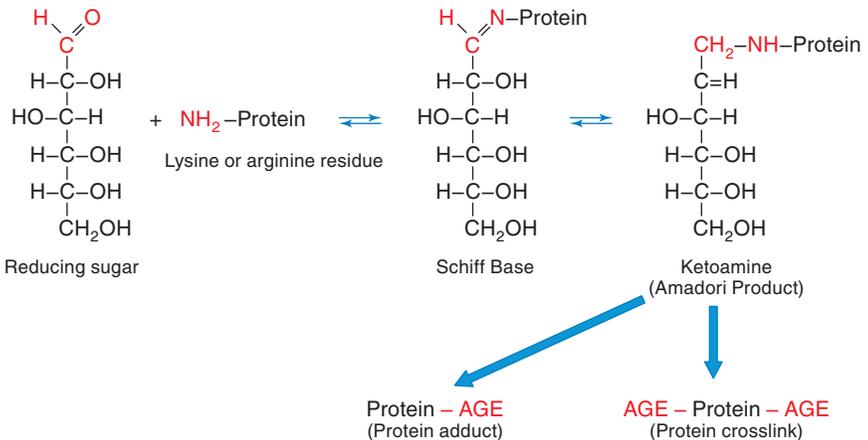


Рис. 4.1. Схема принципиальных стадий реакции Майяра

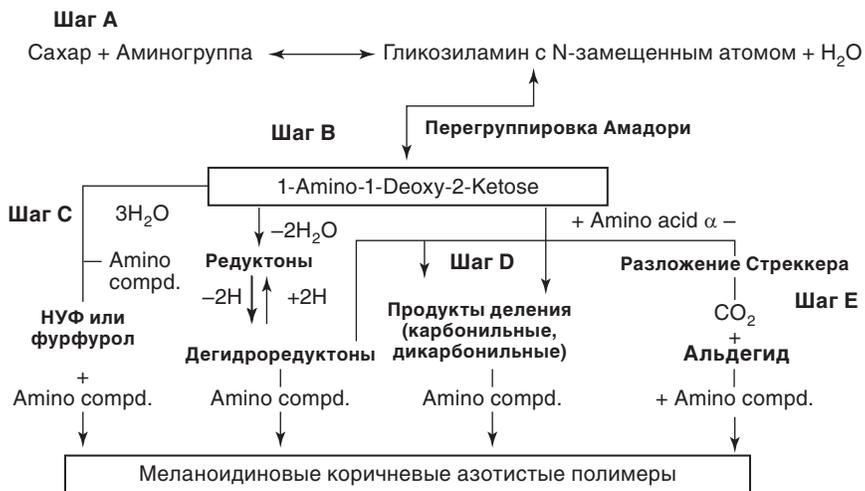


Рис. 4.2. Последовательные стадии (шаги) возможных химических превращений в реакции Майяра

С химической точки зрения гликирование — это разновидность реакции карбонилирования, где карбонильная группа белка в пептидной связи выглядит следующим образом:



Неферментативные реакции карбонилирования осуществляются посредством так называемых активных карбонильных субстанций — RCS (reactive carbonyl species), которые образуются под влиянием АФК (ROS — активные окислительные субстанции) из двух основных источников — сахаров и липидов (рис. 4.3) (Dalle-Donne et al., 2006; Grimsrud et al., 2008; Pamplona, 2011; Wong et al., 2012; Noh et al., 2016).

В первом случае образуются AGE (Advanced Glycation End-products), а во втором — ALE (Advanced Lipoxidation End-products) (читателю следует иметь в виду, что нередко в научной литературе оба этих типа химических модификаций объединяют в один вид — AGE) (Vistoli et al., 2013). Образование AGE включает реакции между аргинином, лизином или цистеином и такими продуктами окисления углеводов, как глиоксаль (glyoxal, GO), метилглиоксаль (methylglyoxal, MG) и 3-диоксиглюкозон (3-deoxyglucosone, 3-DG) (рис. 4.4).

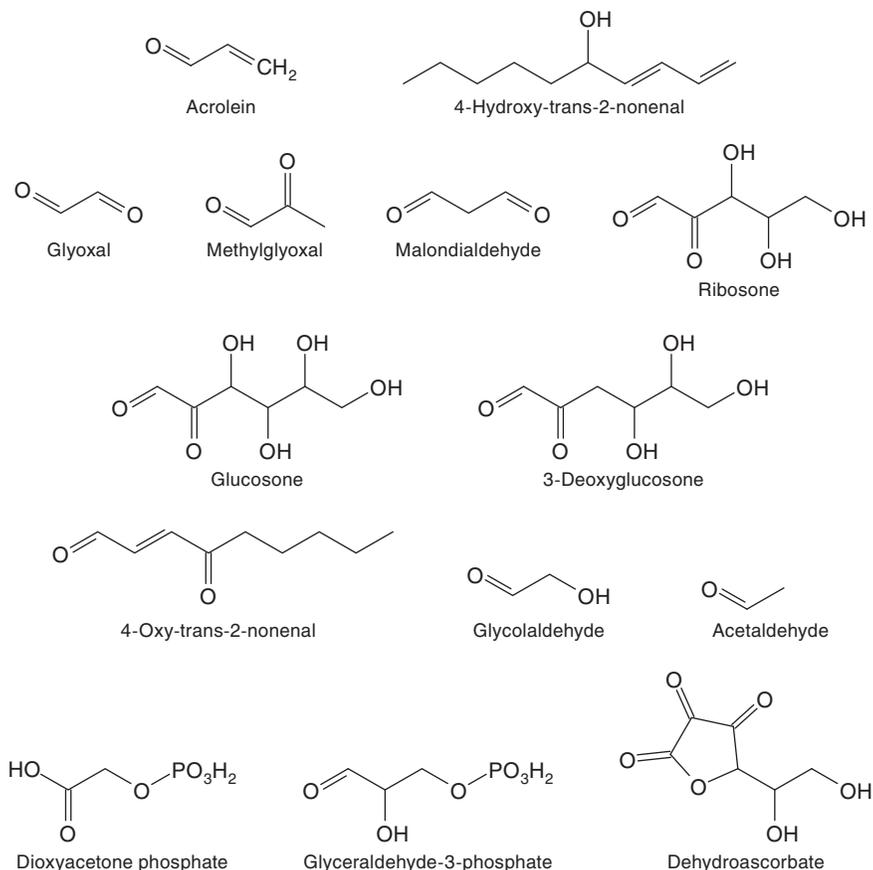
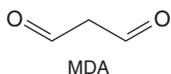


Рис. 4.3. Структуры наиболее часто встречаемых биологических RCS (Semchyshyn, 2014)

Формирование в молекуле белка (в том числе коллагена) ALE происходит посредством ковалентных связей с продуктами окисления липидов. В отличие от AGE, ALE формируются только одним путём — присоединения образованных после окисления липидов RCS к аргинину, лизину, гистидину или цистеину (Solis-Calero et al., 2015). Одним из наиболее изученных липидных производных RCS является MDA (malondialdehyde):



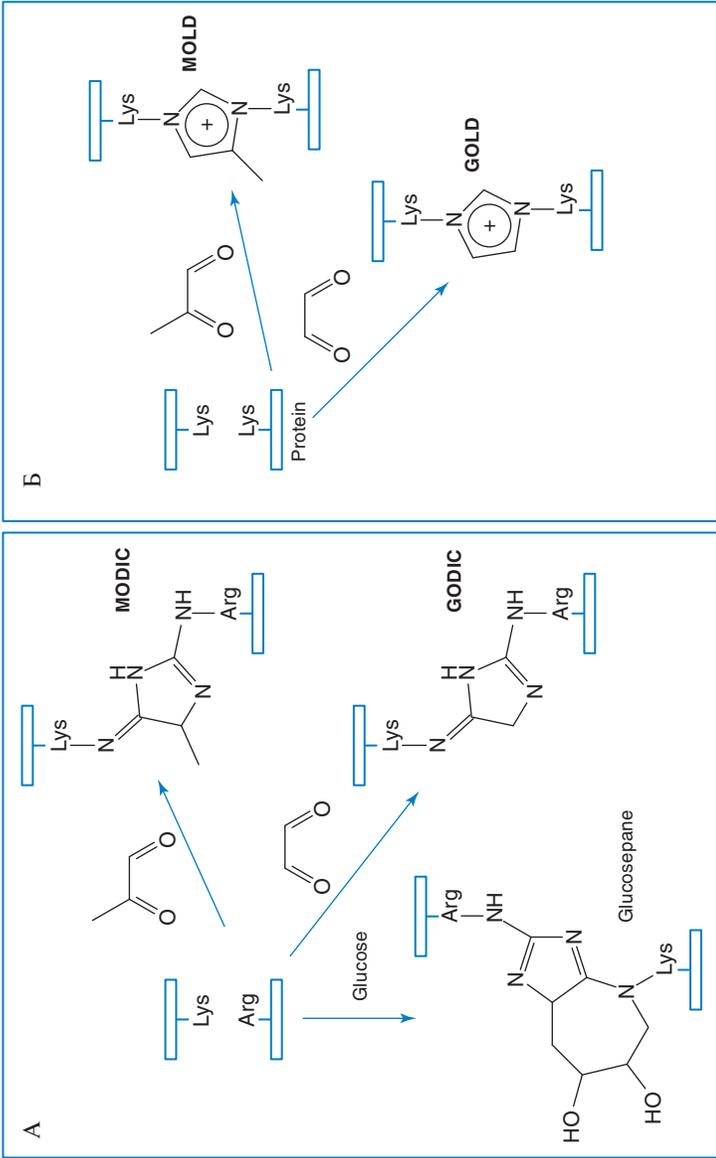


Рис. 4.4. Химические сшивки в коллагене, образованные посредством различных AGE (Aldini et al., 2013): А — сшивки Lys-Arg; Б — сшивки Lys-Lys. GOLD — сшивки глиоксалем; MOLD — сшивки метилглиоксалем; GODIC — сшивки глиоксаль-имидазолом; MODIC — сшивки метилглиоксаль-имидазолом; Glucosepane — сшивки глюкозой

Процесс гликирования основного белка межклеточного матрикса, коллагена I типа, протекает в два этапа. Вначале глюкоза неферментативно вступает в реакцию конденсации за счёт своей карбонильной (альдегидной) группы с различными аминогруппами и образует с ними Schiff-ово основание (называемое также альдиминовым соединением или альдимином). Эта стадия реакции Майяра является обратимой. В дальнейшем эта промежуточная форма коллагена подвергается так называемой Амадори перегруппировке с образованием кетоамина. Эта стадия представляет собой необратимую реакцию с образованием гликированных продуктов — AGE — в результате последовательных реакций дегидратации (продукты пост-Амадори). Эти продукты очень устойчивы, их количество возрастает на протяжении всего многолетнего существования макромолекул зрелого коллагена. Следует отметить, что, кроме продуктов пост-Амадори, в организме протекают и другие реакции формирования AGE, на которых мы останавливаться не будем (Ishino et al., 2008; Ott et al., 2014; Davies, 2016; Wetzels et al., 2017). Отметим также, что кетоаминные связи с белками быстрее образуются с фосфатами сахаров. Так, гликозо-6-фосфат в 20 раз активнее глюкозы образует гликированный гемоглобин.

Теоретически гликирование может иметь место в любом участке белковых молекул, но наиболее часто образуется O-гликозидная связь с 5'-ОН-группой гидроксизина (Uchida, 2003; Gautieri et al., 2014). У коллагена I типа гликирование преимущественно происходит с ϵ -аминогруппами гидроксизина в α_1 -цепях в положении 434 и α_2 -цепях в положениях 453, 479 и 924 (Sweeney et al., 2008). Глюкозидные сшивки между гидроксизиним и аргинином называют глюкозепаном (glucosepane) (рис. 4.5).

Среди всех AGE глюкозепан наиболее представлен — его концентрация в коллагене в 100 раз выше концентрации остальных модификаций (Sell et al., 2005; Nemet et al., 2011). На данный момент неизвестно, как образованные им сшивки влияют на физико-химические свойства коллагена (Monnier et al., 2014). Нет пока объяснения и тому факту, что места формирования глюкозепана практически совпадают с местами расщепления коллагена посредством MMP-1 (Collier et al., 2015, 2016). Формирование AGE в отдельных молекулах зрелого коллагена приводит к образованию сшивок между его фибриллами (рис. 4.6).

Значительно возросший в последние два десятилетия интерес к открытой в начале XX века реакции Майяра обусловлен её большой практической и научной значимостью, связанной с пониманием биохимических процессов старения.

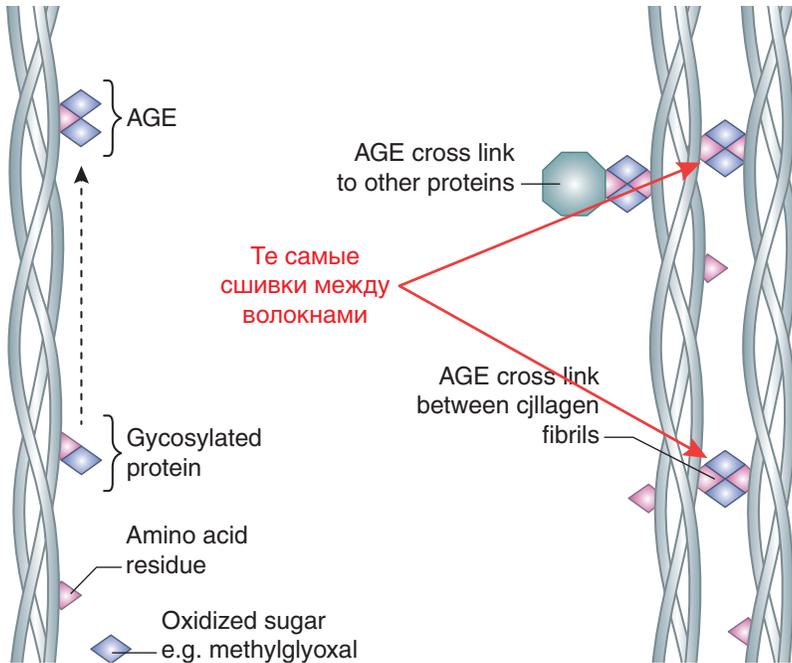


Рис. 4.6. Образование дополнительных поперечных сшивок между фибриллами коллагена при гликировании. AGE — Advanced Glycation End-products; AGE cross link between collagen fibrils — поперечные связи между коллагеновыми фибриллами, образованные в результате гликирования; Amino acid residue — аминокислотный остаток в полипептидной цепи коллагена; Oxidized sugar — окисленный сахар (например, метилглиоксаль); Glycosylated protein — гликированный участок коллагена

et al., 2001; Ziemann, Kass, 2004; Liao et al., 2009; Wetzels et al., 2017; Furukawa et al., 2017; Machahua et al., 2016; Lopez-Diez, 2016; Poudarik et al., 2015). Идёт постоянный поиск более эффективных субстанций, в том числе наноматериалов, способных подавлять образование AGE (Liu et al., 2014). К основным известным на данное время субстанциям относятся следующие природные и искусственные химические соединения и антигела, в частности: метформин (metformin), пиридоксамин (pyridoxamine), тенилсетам (tenilsetam), мирицитин (myricitin), стобадин (stobadine), ибупрофен (ibuprofen), диклофенак (diclofenac), 2,3'-дифосфоглицерат, аминогванидин и некоторые другие (рис. 4.7) (Pageon, 2010; Aldini et al., 2013; Li et al., 2014; Zhou et al., 2016; Zhang et al., 2017; Bogdanowicz et al., 2016; Shen et al., 2017).

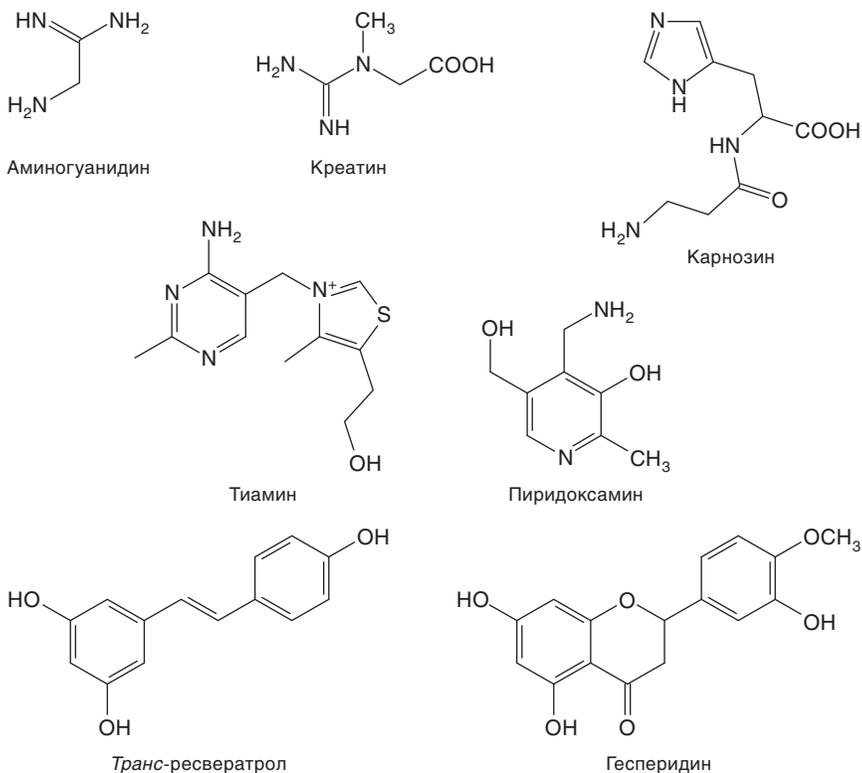


Рис. 4.7. Структура аминогуанидина (aminoguanidine) и других шести природных соединений, обладающих ингибирующей активностью по отношению к AGE (Guilbaud et al., 2016)

Гликирование гемоглобина связано обратной зависимостью с концентрацией в клетках глутатиона (glutathione), который, как предполагается, является главным ингибитором гликирования (Galiniak et al., 2017). Одной из первых субстанций, для которых была доказана способность снижать уровень гликирования, был аспирин. Ацетилируя активные аминогруппы, аспирин конкурирует с углеводами за места присоединения к белковой молекуле. Антигликирующим действием обладает также природный дипептид карнозин (β -аланин-L-гистидин) (Кулаева и др., 1997). Карнозин обладает также буферным и сильным антиоксидантным действием, поэтому потенциально может быть использован для клинической коррекции повреждений коллагеновых фибрилл и других белковых структур (Cararo et al., 2015; Jargin, 2016; Zhao et al., 2017). Потенциально

перспективным антигликирующим агентом могут являться наночастицы золота, например, в гидрогелях ГК (Хабаров, 2017).

4.2. НИТРОЗИРОВАНИЕ

Существует ещё один важный вид химической неферментативной модификации коллагена, при котором в него включается некоторое количество аминокислоты аргинина (по некоторым данным — до 7,9%). Этот процесс начинается ферментативно — с того, что в гуанидиновых остатках L-аргинина amino-/иминогруппы окисляются кислородом *при участии NO-синтаз* с высвобождением нейтральных молекул оксида азота (NO). L-аргинин при этом превращается в цитруллин (рис. 4.8) (Ignarro, 2000).

Оксид азота имеет высокое сродство к гемовым группам и способен изменять активность особенно гемсодержащих белков (цитохромов P-450, гемоглобина, миоглобина, гуанилатциклазы, цитохромоксидазы). Будучи ионизированным до иона нитрозония (NO^+), оксид азота способен неферментативно нитрозировать тиольные группы широкого спектра белков-мишеней, функционирование которых обусловлено наличием у них тиольных групп. Нитрозирование таких белков приводит к изменению их реакционной способности в окислительно-восстановительных процессах и изменению сродства тиоловых групп белков к различным биологически активным лигандам. Предполагается, что действие NO и NO^+ в тканях осуществляется в режиме автоволнового изменения концентрации NO и его производных (Ванин, 2009).

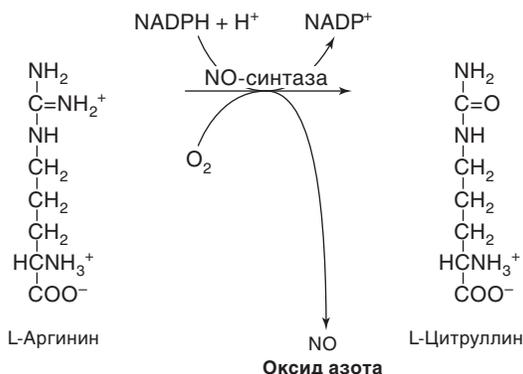


Рис. 4.8. Реакции образования оксида азота (Северин и др., 2008)

В зрелом коллагене межклеточного матрикса тиоловые (SH) группы отсутствуют, но они присутствуют в С-концевых пропептидах. После образования тиоловыми группами С-концевых пропептидов межклеточных дисульфидных мостиков образуется тройная спираль проколлагена в ЭПР фибробластов (см. гл. 1). Из ЭПР макромолекулы проколлагена перемещаются в аппарат Гольджи, включаются в секреторные пузырьки и транспортируются в межклеточное пространство. В межклеточном матриксе концевые пропептиды коллагенов I и III типов отщепляются специфическими коллаген-пептидазами. В результате образуются молекулы тропоколлагена — структурные единицы для формирования коллагеновых фибрилл. При снижении активности коллаген-пептидаз путём нитрозирования SH-групп могут нарушаться формирование тройных спиралей проколлагена, отщепление концевых пропептидов проколлагена, образование нормального тропоколлагена. При этом образуются нити коллагена в виде дезорганизованных пучков. Клинически это проявляется в изменении растяжимости (эластичности) кожи. Таким образом, нитрозирование тиоловых групп проколлагена будет мешать образованию тройных спиралей проколлагена внутри фибробластов и тропоколлагена в межклеточном матриксе. С другой стороны, у коллагенов IV, VIII и X типов N- и С-концевые пептиды не отщепляются и участвуют в формировании сетеподобных структур. Так, базальная мембрана, разделяющая эпидермис и дерму кожи, образована в основном сетью коллагена IV типа. Нитрозирование тиоловых групп может нарушать правильность сборки сетей этих коллагенов и их функционирования — например, «разрешать» миграцию клеток между тканями, разделённых мембранами из этих коллагенов.

Участие оксида азота в различных биохимических циклах многофункционально (Sharma et al., 2015; Fulton et al., 2017; Napoli et al., 2013; Caballano-Infantes et al., 2017). Оксид азота считается сигнальной молекулой и одним из универсальных регуляторов метаболизма: NO активирует гуанилатциклазу и этим стимулирует быстрое образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), регулирует секрецию медиаторов и гормонов, участвует в регуляции скорости апоптоза клеток, предотвращает агрегацию тромбоцитов, обладает антиканцерогенной активностью (Алейникова и др., 2003). Особый интерес представляет способность оксида азота стимулировать синтез ряда важнейших белков и ферментов как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции: это стресс-белки, ферритин, белки антиоксидантной защиты, белки рецепторов трансферрина, ядерный белок p53 и др. Оксид азота

может также влиять на активность многих белков и ферментов — гуанилатциклазы, рибонуклеотидредуктазы, компонентов дыхательной цепи митохондрий и гликолиза, фактора транскрипции NF- κ B, белков типа цитохрома P450, мембранных белков ионных каналов и др.

Физиологические функции NO обеспечиваются теми небольшими его количествами, которые синтезируются конститутивными формами NO-синтаз. Однако вырабатываемый в больших количествах индуцибельной NO-синтазой NO обладает токсическими свойствами, что позволяет ему осуществлять в организме как защитные функции (убивать опухолевые и бактериальные клетки), так и участвовать в патологических процессах, нитрозируя белки, индуцируя апоптоз. Под влиянием оксида азота наблюдается окисление тиолов с образованием нитрозотиолов. В плазме крови обнаруживаются нитрозотиолы цистеина, альбумина, а в клетках — нитрозотиолы глутатиона, цистеинилглицина, различных белков, включая очень важные для регуляции пролиферативной активности клеток и их апоптоза. После конъюгации с супероксиданионом NO направляется по различным путям преобразования пероксинитрита, включая нитрование коллагеновых белков и образование нитрозотиолов. Источником значительных количеств NO являются макрофаги при воспалительных процессах. Кроме того, сам NO представляет парамагнитную молекулу, то есть свободный радикал, и при неблагоприятных условиях метаболизма способен вызвать так называемый нитрозилирующий стресс.

Непрямое действие оксида азота опосредуется через его реактивные формы (RNOS), являющиеся продуктом реакции NO с O_2 , O_2^- или H_2O_2 . В образовании RNOS могут принимать участие также и переходные металлы. Непрямое влияние NO проявляется при увеличении его синтеза, связанного с индукцией индуцибельной формы (iNOS), которая наблюдается при воспалительных процессах различной этиологии (при активировании фагоцитарных клеток концентрация NO возле них может достигать 10 мкмоль) и сочетается с усилением образования реактивных форм кислорода АФК (ROS) (Хабаров, Михайлова, 2012). Непрямое действие NO реализуется через S-, N- и O-нитрозирование, при котором катион нитрозония (NO^+) присоединяется к аминам, тиолам или гидроксильным группам ароматических соединений, и через нитрование, осуществляемое путём присоединения нитрогруппы ($-NO_2$) к биомолекулам (наиболее чувствительны к нитрованию ароматические кольца, в частности, у тирозина), а также через окисление или гидроксилирование биомолекул, в том числе коллагена и эластина (Aldini et al., 2015; Wong et al., 2012; Davies, 2016).

4.3. БИЛИРУБИНИРОВАНИЕ

Следующая по важности неферментативная «реакция старения», приводящая к нарушению функций коллагенового матрикса дермы, — это химическое связывание коллагена с билирубином. Билирубин образуется из гема при распаде гемсодержащих белков — цитохромов, миоглобина, каталазы, пероксидазы, гемоглобина. Гем гемоглобина состоит из четырех пиррольных колец, связанных между собой метеновыми мостиками с образованием порфиринового кольца, и включает четыре метильные группы, два винильных радикала и два остатка пропионовой кислоты (рис. 4.9).

В результате разрыва порфиринового кольца образуются желчные пигменты, одним из которых является билирубин. Наличие свободных гидроксильных групп в строении молекулы билирубина в определённых условиях его повышенной концентрации может приводить к его химическому, неферментативному взаимодействию с белками, включая коллаген, в результате чего образуются продукты реакции сложного химического строения. Эти продукты имеют склонность к агрегации и появлению крупных частиц макромолекулярной природы, утилизация (метаболизм) которых весьма затруднена. В тканях здоровых людей эти процессы протекают достаточно медленно при условии, что концентрация билирубина не превышает физиологических пределов. При физиологических условиях эритроциты имеют время полужизни около 120 дней. За сутки в организме взрослого человека разрушается около $1-2 \times 10^{11}$ эритроцитов, и из гема распадающегося гемоглобина образуется 250–350 мг билирубина. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах, сепсис, лучевая болезнь, отравление сульфаниламидами и другие патологические состояния могут увеличивать выход гемоглобина из эритроцитов за сутки до 45 г (при норме 6,25 г), что значительно увеличивает образование билирубина. Липофильный, гидрофобный, неконъюгированный с глюкуроновой кислотой билирубин сам токсичен вследствие того, что легко растворяется в липидах мембран и нарушает в них транспорт калия, разобщает дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях, что нарушает синтез коллагена мембраносвязанными рибосомами ШЭР.

При достижении определённой концентрации билирубина в крови (более 2–3 мг/мл) он диффундирует в ткани и образует комплексы с коллагеном межклеточного матрикса и липидами клеточных мембран. В этих случаях кожа, склеры глаз и слизистые оболочки желтеют (симптомы гепатита) (Северин и др., 2008). Для ускорения обезврежи-

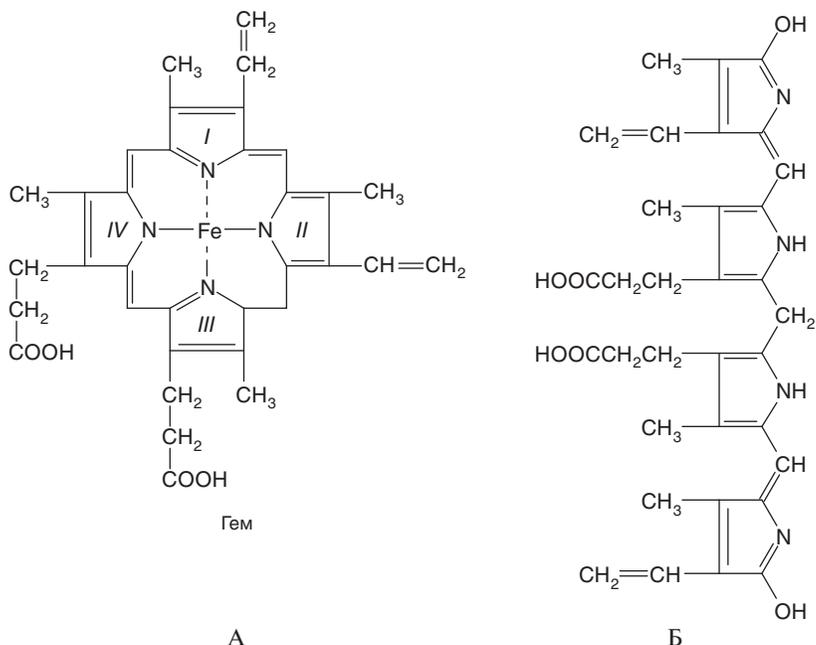


Рис. 4.9. Структура гема гемоглобина (А) и билирубина (Б)

вания билирубина путём конъюгирования его с глюкуроновой кислотой назначают барбитураты, которые ускоряют синтез фермента глюкуронилтрансферазы. Кроме того, для снижения уровня токсичного неконъюгированного билирубина используют фототерапию сине-зелёным светом с длиной волны 620 нм. В результате облучения билирубин окисляется и превращается в гидрофильные фотоизомеры, которые выводятся из организма (Северин и др., 2008).

Гем синтезируется во всех клетках. В результате генетических дефектов или нарушения регуляции ферментов, участвующих в синтезе гема, развиваются порфирии — накапливаются промежуточные метаболиты синтеза гема (порфириногены). Порфириногены на свету превращаются в порфирины, которые при взаимодействии с кислородом образуют активные радикалы (главным образом — синглетный кислород), повреждающие клетки кожи. АФК могут вызывать гемолиз эритроцитов. Высокое содержание кислорода в эритроцитах приводит к повышению скорости образования гидроксильного радикала OH^* и супероксидного анион-радикала. Постоянным источником АФК в эритроцитах являет-

сы неферментативное окисление гемоглобина. Вызывая ПОЛ мембран, АФК разрушают эритроциты и увеличивают выход гемоглобина и, соответственно, образование билирубина при расщеплении гемоглобина.

4.4. КАРБАМИЛИРОВАНИЕ

С 1960 г. известна ещё одна неферментативная, спонтанная, необратимая химическая модификация белков *in vivo* — карбамилрование (carbamylation) (Shi et al., 2014; Spinelli et al., 2016). Карбамилрованием называют присоединение изоциановой кислоты (изоцианата) к N-концу или ε-аминогруппе лизина в боковой цепи белка (рис. 4.10).

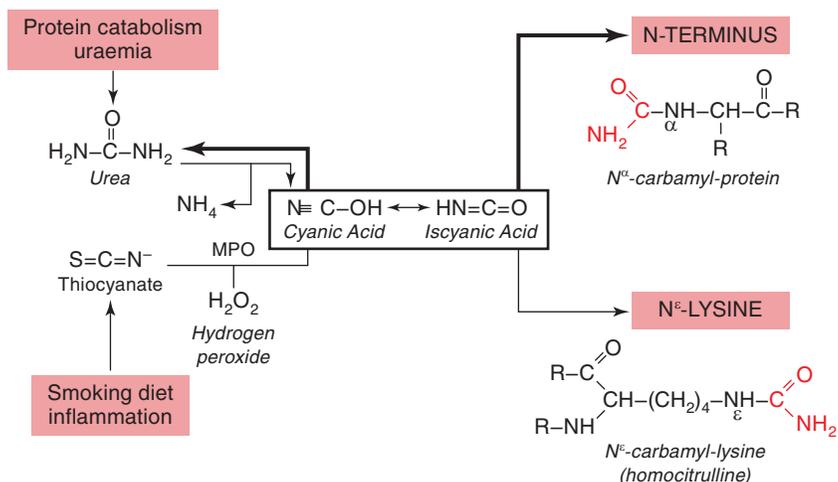


Рис. 4.10. Пути, ведущие к карбамилрованию белков *in vivo* (Verbrugge et al., 2015)

Этот процесс продолжается в течение всей жизни организма и приводит, в частности, к накоплению повреждений в зрелом коллагене и эластине дермы (Gorisse et al., 2016). Реакции карбамилрования начинаются с карбамида (мочевины) и протекают по следующему «сценарию» (рис. 4.11).

На первом этапе в результате диссоциации мочевины образуется изоцианат, который затем неферментативно связывается с ε-аминогруппами лизиновых остатков в белковых молекулах. Неферментативное связывание изоцианата с ε-аминогруппами лизиновых остатков превращает их в гомоцитруллиновые остатки (гомоцитрул-

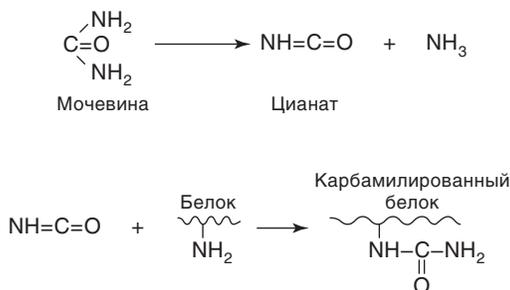


Рис. 4.11. Последовательность химических реакций карбамилирования коллагена (Gorisse et al., 2016)

лин, HСit). До 45% всех лизиновых остатков в обеих цепях молекулы коллагена могут быть теоретически заменены гомоцитруллином. При этом эксперименты *in vitro* показали, что наличие всего лишь четырёх гомоцитруллинов в α -цепи достаточно для локальной дестабилизации тройной спирали и нарушения функции коллагена (Gorisse et al., 2016). Карбамилирование продолжается в течение всей жизни. У пожилых людей уровень карбамилированных белков, включая коллаген и эластин, значительно выше, чем у молодых (Gorisse et al., 2016). При гиперуремии, вызванной хроническим воспалением почек, повышенный уровень карбамилирования наблюдается у всех белков, включая коллаген дермы (Pietrement et al., 2013). Поиск средств ингибирования карбамилирования в настоящее время основан на создании конкуренции изоцианату при его связывании с белками. Наиболее перспективным пока проявил себя дипептид глицилглицин (*glycylglycine*): он снижал уровень модификации альбумина *in vitro* на 64% (Berg et al., 2013).

Другой, ферментативный путь проходит через образование тиоцианата (с участием миелопероксидазы) и связывание его с аминогруппами белков (Gorisse et al., 2016).

Поскольку скорость химической реакции карбамилирования, в соответствии с законом действующих масс, пропорциональна концентрации мочевины, то, соответственно, с ростом её концентрации в ткани растёт и уровень химически модифицированных белковых макромолекул. И пока средств ингибирования реакций карбамилирования белков ещё не найдено, можно пытаться уменьшать концентрацию синтезируемой организмом мочевины путём снижения концентрации аммиака. Известно, что мочевина является основным конечным продуктом азотистого обмена у человека. В её составе из организма выводится до 90%

азота. При дезаминировании аминокислот образуется аммиак. Связывание токсичного аммиака происходит посредством синтеза мочевины. Эти реакции проходят в орнитиновом цикле гепатоцитов с участием ряда ферментов. Регуляторные стадии процесса — синтез карбамоил-фосфата, синтез цитруллина и заключительная стадия — катализируемая аргиназой (рис. 4.12).

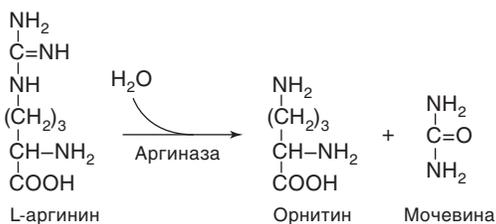


Рис. 4.12. Заключительная стадия синтеза мочевины в орнитиновом цикле (Алейникова и др., 2003)

Увеличение синтеза мочевины происходит при длительной физической нагрузке или длительном голодании, которое сопровождается распадом тканевых белков. В норме экскреция мочевины составляет примерно 25 г/сут. При повышенном употреблении с пищей белков увеличивается и синтез мочевины. На уменьшение синтеза мочевины направлены методы снижения концентрации аммиака в крови (Алейникова и др., 2003):

- малобелковая диета;
- пищевая добавка фенилацетата (фенилацетат конъюгирует с глутамином, образованным из глутамата в результате связывания аммиака, и образует фенилацетилглутамин, который выводится почками); реакцией связывания аммиака, протекающей во всех тканях организма, является синтез глутамина. В этой реакции глутаминсинтетаза переносит аммиак на глутаминовую аминокислоту (глутамат) с образованием глутамина. Глутамин легко транспортируется через клеточные мембраны путём облегчённой диффузии и поступает из тканей в кровь. С током крови глутамин поступает в почки, где в результате метаболизма амидный азот глутамина переводится в аммонийные соли, которые выводятся из организма. Таким образом образуется и выводится около 0,5 г солей аммония в сутки;
- аналогичное действие оказывает введение бензоата, который в форме гиппуровой кислоты выводится почками.

Эти превентивные методы могут замедлять карбамелирование и препятствовать старению коллагенового матрикса дермы.

4.5. РОЛЬ НЕФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ С УЧАСТИЕМ КОЛЛАГЕНОВЫХ БЕЛКОВ В ПРОЦЕССАХ СТАРЕНИЯ КОЖИ

В результате рассмотренных нами в этой главе химических реакций происходят вредные для организма посттрансляционные модификации белков и липидов, которые играют существенную роль не только в патогенезе острых и хронических заболеваний, но и в процессах старения кожи. Наиболее важную роль в этих процессах играет гликирование и карбамилрование, менее важную — нитрозирование. Соотношение между нитрозированием и другими перечисленными выше типами модификаций различно внутри клетки и в межклеточном матриксе. Внутри клетки оно зависит от условий метаболизма, прежде всего от окислительно-восстановительного потенциала, pH среды и баланса между образованием NO и АФК (ROS) в клеточных компартментах. Перенос NO⁺ от S-нитрозотиолов к другим эндогенным тиолам (S-транснитрозирование) является основным механизмом, который позволяет включать в нитрозирование различные содержащие тиолы молекулы (находящиеся в клетках, на их поверхности и во внеклеточном пространстве), что способствует метаболической коммуникации и разнообразию биологического действия NO в организме. Реакция S-транснитрозирования, подобно реакциям фосфорилирования или ацетилирования, осуществляет посттрансляционную модификацию белков. При S-транснитрозировании нуклеофильной атаке подвергаются реакционно-способные SH-группы цистеина, которые обеспечивают тесную связь цинка, железа и коферментов с белками, структуру и функцию ферментов, ионных каналов, G-белков, факторов транскрипции, а также работу механизмов транспорта электронов и формирование сигнальной трансдукции. Из многих реактогенных SH-групп белков S-транснитрозированию подвергаются только некоторые, локализуемые в участках с определённой первичной структурой вблизи NOS-синтаз и низкомолекулярных тиолов при соответствующем редокс-состоянии клеток (Ванин, 2009). Таким образом, при химической модификации белков межклеточного матрикса оксид азота может не только ускорять «старение» коллагена в результате реакций SH-группы проколлагена и аминокрупп лизиновых/аргининовых остатков зрелого коллагена, но и служить источником дополнительного формирования промежуточных реакционно-способных агрессивных соединений.

Постепенно накапливаемый «груз» химически модифицированных структур коллагена и эластина нарушает неоколлагенез и неоэластоген-

нез в дерме. Продукты таких реакций **не имеют механизмов элиминации, устойчивы и накапливаются** в течение всей жизни долгоживущих белков коллагена и эластина, нарушая химический гомеостаз и архитектуру дермы. Можно полагать, что существуют и пока неизвестные химические реакции, приводящие к аналогичным последствиям. В настоящее время терапевтических средств, удаляющих из организма (и из коллагена в частности) AGE, пока не разработано. Клинические исследования показали низкую эффективность антиоксидантов (витаминов С, Е) в качестве ингибиторов образования в организме глюкозепана (Sjöberg, Bulterijs, 2009). Имеется ряд профилактических методов, частично описанных выше, и некоторых других, которые ещё находятся в стадии научных исследований (Aldini et al., 2013).

Мы рассмотрели в этой главе химические модификации белков вообще и коллагена в частности, которые возникают спонтанно, но могут быть усилены экзогенными факторами. Пища как наиболее постоянный и сильный экзогенный фактор изменяет уровни углеводов и белков. Это непосредственно влияет на степень накопления гликированных (AGE) и карбамелированных (гомоцитруллин) продуктов соответственно (Grossin et al., 2015). Нам представляется важным подчеркнуть, что старение кожи, проявляющееся в характерных внешних признаках, и общее старение организма протекают с разной скоростью. Совокупность экспериментальных данных свидетельствует, что эффективность процессов репарации белков внеклеточного матрикса существенно ниже, чем внутриклеточных. Коллаген и эластин существенно отличаются от других белков очень длительным периодом полураспада — соответственно, они гораздо сильнее подвержены накоплению вредных модификаций в своей структуре (Verzijl et al., 2000). При этом различные типы модификаций накапливаются с разной скоростью — продуктов карбамелирования в стареющей коже гораздо больше продуктов гликирования (Gorisse et al., 2016). Возможно, это отчасти объясняется более многостадийным процессом формирования последних. Сам факт постоянного присутствия RCS (активных карбониллов) внутри и вне клеток предполагает, что они играют важную роль в гомеостазе (Semchyshyn, 2014). Уже сейчас имеются оптимистичные данные в пользу того, что некоторые долгоживущие животные выработали механизмы, по крайней мере частично компенсирующие негативный эффект вышеуказанных трансформаций биомолекул. В частности, уровень наиболее полно представленных в стареющей коже «плохих» модификаций — глюкозепана и карбоксиметил-лизина (CML) — значительно выше

у одного из долгоживущих видов грызунов — «слепых землекопов» (*mole-rat Fukomys anelli*) по сравнению с короткоживущими видами этих животных (Dammann et al., 2012). Более того, существуют, правда, пока ещё немногочисленные экспериментальные исследования, где на модели человеческой кожи *ex vivo* обнаружено, что совокупный эффект различных трансформированных белков нивелировал негативный эффект каждого из них в отдельности (Pageon et al., 2015). Дальнейшие исследования помогут выявить механизмы «обуздания» негативного эффекта химических трансформаций у белковых макромолекул.

ЛИТЕРАТУРА

- Алейникова Т.Л., Авдеева Л.В. и др. Биохимия. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003.
- Бауманн Л. Косметическая дерматология. М. : МЕДпресс-информ, 2016.
- Ванин А.Ф. Автоволны как способ регуляции в пространстве и времени биологического действия оксида азота в живых системах // Рос. хим. журн. 2009. Т. LIII, № 6. С. 70–73.
- Галенок В.А., Бондар П.Н., Диккер В.Е., Ромашкин С.В. Гликозилированные протеины. Новосибирск : Наука, 1989.
- Кулаева Н.В., Коваленко З.С., Болдырев А.А. Антиоксидантный и антигликирующий эффекты карнозина в системе глицеральдегид-актин // Рефераты симпозиума «Биоантиоксидант». Тюмень, 1997. С. 9–10.
- Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск : Наука, 1983.
- Северин Е.С., Глухов А.И. и др. Биохимия. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Хабаров В.Н. Гиалуроновая кислота в инъекционной косметологии. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017.
- Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Селянин М.А. Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине. М. : Практическая медицина, 2012.
- Хабаров В.Н., Михайлова Н.П. Гиалуроновая кислота. Применение в косметологии и медицине. LAM Acad. Publ., 2012.
- Ahmed T., Nash A., Clark K.E., Ghibaud M. et al. Combining nano-physical and computational investigations to understand the nature of «aging» in dermal collagen // Int. J. Nanomedicine. 2017. Vol. 12. P. 3303–3314.
- Aldini G., Domingues M.R., Spickett C.M., Altomare A. et al. Protein lipoxidation: Detection strategies and challenges // Redox Biol. 2015. Vol. 5. P. 253–266.
- Aldini G., Vistoli G., Stefek M., Chondrogianni N. et al. Molecular strategies to prevent, inhibit, and degrade advanced glycoxidation and advanced lipoxidation end products // Free Radic. Res. 2013. Vol. 47, suppl. 1. P. 93–137.
- Berg A.H., Drechsler C., Wenger J. et al. Carbamylation of serum albumin as a risk factor for mortality in patients with kidney failure // Sci. Transl. Med. 2013. Vol. 5. P. 175ra129.
- Bogdanowicz P., Haure M.J., Ceruti I., Bessou-Touya S. et al. Results from in vitro and ex vivo skin aging models assessing the antiglycation and anti-elastase MMP-12 po-

- tential of glycylglycine oleamide // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2016. Vol. 9. P. 143–150.
- Caballano-Infantes E., Terron-Bautista J., Beltrán-Povea A., Cahuana G.M. et al. Regulation of mitochondrial function and endoplasmic reticulum stress by nitric oxide in pluripotent stem cells // *World J. Stem Cells.* 2017. Vol. 9, N 2. P. 26–36.
- Cararo J.H., Streck E.L., Schuck P.F., Ferreira Gda C. Carnosine and related peptides: therapeutic potential in age-related disorders // *Aging Dis.* 2015. Vol. 6, N 5. P. 369–379.
- Cable M.A., Rothman E., Welch K., Fang M. et al. Alteration of type I collagen microstructure induced by estrogen depletion can be prevented with drug treatment // *Bonekey Rep.* 2015. Vol. 4. P. 697.
- Collier T.A., Nash A., Birch H., de Leeuw N.H. Preferential sites for intramolecular glucosepane cross-link formation in type I collagen: a thermodynamic study // *Matrix Biol.* 2015. Vol. 48. P. 78–88.
- Collier T.A., Nash A., Birch H.L., de Leeuw N.H. Intra-molecular lysine-arginine derived advanced glycation end-product cross-linking in Type I collagen: a molecular dynamics simulation study // *Biophys. Chem.* 2016. Vol. 218. P. 42–46.
- Dalle-Donne I., Aldini G., Carini M., Colombo R. et al. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression // *J. Cell. Mol. Med.* 2006. Vol. 10, N 2. P. 389–406.
- Dammann P., Sell D.R., Begall S., Strauch C. et al. Advanced glycation end-products as markers of aging and longevity in the long-lived Ansell's mole-rat (*Fukomys ansellii*) // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012. Vol. 67, N 6. P. 573–583.
- Davies M.J. Protein oxidation and peroxidation // *Biochem. J.* 2016. Vol. 473, N 7. P. 805–825.
- Dutov P., Antipova O., Varma S., Orgel J.P. et al. Measurement of elastic modulus of collagen type I single fiber // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N 1. Article ID e0145711.
- Fulton D.J.R., Li X., Bordan Z., Haigh S. et al. Reactive oxygen and nitrogen species in the development of pulmonary hypertension // *Antioxidants (Basel).* 2017. Vol. 6, N 3. Article ID E54.
- Furukawa K., Fuse I., Iwakura Y., Sotoyama H. et al. Advanced glycation end products induce brain-derived neurotrophic factor release from human platelets through the Src-family kinase activation // *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. Vol. 16, N 1. P. 20.
- Galiniak S., Bartosz G., Sadowska-Bartosz I. Glutathione is the main endogenous inhibitor of protein glycation // *Gen. Physiol. Biophys.* 2017. Vol. 36, N 2. P. 175–186.
- Gautieri A., Redaelli A., Buehler M.J., Vesentini S. Age- and diabetes-related nonenzymatic crosslinks in collagen fibrils: candidate amino acids involved in Advanced Glycation End-products // *Matrix Biol.* 2014. Vol. 34. P. 89–95.
- Georgescu A., Popov D. Age-dependent accumulation of advanced glycation endproducts is accelerated in combined hyperlipidemia and hyperglycemia, a process attenuated by L-arginine // *J. Am. Aging Assoc.* 2000. Vol. 23, N 1. P. 33–40.
- Gkogkolou P., Böhm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? // *Dermatoendocrinology.* 2012. Vol. 4, N 3. P. 259–270.
- Golubev A., Hanson A.D., Gladyshev V.N. Non-enzymatic molecular damage as a prototypic driver of aging // *J. Biol. Chem.* 2017. Vol. 292, N 15. P. 6029–6038.

- Gorisse L., Pietrement C., Vuiblet V., Schmelzer C.E. et al. Protein carbamylation is a hallmark of aging // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2016. Vol. 113, N 5. P. 1191–1196.
- Grimsrud P.A., Xie H., Griffin T.J., Bernlohr D.A. Oxidative stress and covalent modification of protein with bioactive aldehydes // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283, N 32. P. 21 837–21 841.
- Grossin N. et al. Dietary CML-enriched protein induces functional arterial aging in a RAGE-dependent manner in mice // *Mol. Nutr. Food Res.* 2015. Vol. 59, N 5. P. 927–938.
- Guilbaud A., Niquet-Leridon C., Boulanger E., Tessier F.J. How can diet affect the accumulation of advanced glycation end-products in the human body? // *Foods*. 2016. Vol. 5, N 4. pii: E84.
- Guilbert M., Roig B., Terryn C., Garnotel R. et al. Highlighting the impact of aging on type I collagen: label-free investigation using confocal reflectance microscopy and diffuse reflectance spectroscopy in 3D matrix model // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, N 8. P. 8546–8555.
- Howard E.W., Benton R., Ahern-Moore J. et al. Cellular contraction of collagen lattices is inhibited by nonenzymatic glycation // *Exp. Cell Res.* 1996. Vol. 228. P. 132–37.
- Ignarro L. Nitric Oxide: Biology and Pharmacology. San Diego : Academic Press, 2000.
- Ishino K., Shibata T., Ishii T., Liu Y.T. et al. Protein N-acylation: H₂O₂-mediated covalent modification of protein by lipid peroxidation-derived saturated aldehydes // *Chem. Res. Toxicol.* 2008. Vol. 21, N 6. P. 1261–1270.
- Jargin S.V. On the use of carnosine and antioxidants: a letter from Russia // *J. Intercult. Ethnopharmacol.* 2016. Vol. 5, N 3. P. 317–319.
- Jung M., Jin S.G., Zhang X., Gogoshin G., Rodin A.S. et al. Longitudinal epigenetic and gene expression profiles analyzed by three-component analysis reveal down-regulation of genes involved in protein translation in human aging // *Nucleic Acids Res.* 2015. Vol. 43, N 15. P. e100.
- Kadler K.E. Fell Muir Lecture: collagen fibril formation in vitro and in vivo // *Int. J. Exp. Pathol.* 2017. Vol. 98, N 1. P. 4–16.
- Khoury G.A., Baliban R.C., Floudas C.A. Proteome-wide post-translational modification statistics: frequency analysis and curation of the swiss-prot database // *Sci. Rep.* 2011. Vol. 1. pii: srep00090.
- Kohl E., Steinbauer J., Landthaler M., Szeimies R.M. Skin ageing // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 25, N 8. P. 873–884.
- Li X, Zheng T., Sang S., Lv L. Quercetin inhibits advanced glycation end product formation by trapping methylglyoxal and glyoxal // *J. Agric. Food Chem.* 2014. Vol. 62, N 50. P. 12 152–12 158.
- Liao H., Zakhaleva J., Chen W. Cells and tissue interactions with glycated collagen and their relevance to delayed diabetic wound healing // *Biomaterials*. 2009. Vol. 30, N 9. P. 1689–1696.
- Liu W., Cohenford M.A., Frost L., Seneviratne C. et al. Inhibitory effect of gold nanoparticles on the D-ribose glycation of bovine serum albumin // *Int. J. Nanomedicine*. 2014. Vol. 9. P. 5461–5469.

- López-Díez R., Shekhtman A., Ramasamy R., Schmidt A.M. Cellular mechanisms and consequences of glycation in atherosclerosis and obesity // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. Vol. 1862, N 12. P. 2244–2252.
- McCarthy A.D., Etcheverry S.B., Bruzzone L., Lettieri G. et al. Non-enzymatic glycosylation of a type I collagen matrix: effects on osteoblastic development and oxidative stress // *BMC Cell Biol*. 2001. Vol. 2. P. 16.
- Monnier V.M., Sun W., Sell D.R., Fan X. et al. Glucosepane: a poorly understood advanced glycation end product of growing importance for diabetes and its complications // *Clin. Chem. Lab. Med*. 2014. Vol. 52, N 1. P. 21–32.
- Mora Huertas A.C., Schmelzer C.E., Hoehenwarter W., Heyroth F. et al. Molecular-level insights into aging processes of skin elastin // *Biochimie*. 2016. Vol. 128–129. P. 163–173.
- Napoli C., Paolisso G., Casamassimi A., Al-Omran M. et al. Effect of nitric oxide on cell proliferation // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. Vol. 62. P. 89–95.
- Nass N., Bartling B., Navarrete A., Scheubel R.J. et al. Advanced glycation end products, diabetes and ageing // *Z. Gerontol. Geriatr*. 2007. Vol. 40, N 5. P. 349–356.
- Naval J., Alonso V., Herranz M.A. Genetic polymorphisms and skin aging: the identification of population genotypic groups holds potential for personalized treatments // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*. 2014. Vol. 7. P. 207–214.
- Nemet I., Strauch C.M., Monnier V.M. Favored and disfavored pathways of protein crosslinking by glucose: glucose lysine dimer (GLUCOLD) and CROSSLINE versus glucosepane // *Amino Acids*. 2011. Vol. 40, N 1. P. 167–181.
- Noh E.M., Park J., Song H.R., Kim J.M. et al. Skin aging-dependent activation of the PI3K signaling pathway via down-regulation of PTEN increases intracellular ROS in human dermal fibroblasts // *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2016. Article ID 6354261.
- Orgel J.P., Persikov A.V., Antipova O. Variation in the helical structure of native collagen // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 2. Article ID e89519.
- Ott C., Jacobs K., Haucke E., Navarrete Santos A. et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling // *Redox Biol*. 2014. Vol. 2. P. 411–429.
- Pageon H. Reaction of glycation and human skin: the effects on the skin and its components, reconstructed skin as a model // *Pathol. Biol. (Paris)*. 2010. Vol. 58, N 3. P. 226–231.
- Pageon H., Zucchi H., Dai Z., Sell D.R. et al. Biological effects induced by specific advanced glycation end products in the reconstructed skin model of aging // *Biores. Open Access*. 2015. Vol. 4, N 1. P. 54–64.
- Pamplona R. Advanced lipoxidation end-products // *Chem. Biol. Interact*. 2011. Vol. 192, N 1–2. P. 14–20.
- Panich U., Sittithumcharee G., Rathviboon N., Jirawatnotai S. Ultraviolet radiation-induced skin aging: the role of DNA damage and oxidative stress in epidermal stem cell damage mediated skin aging // *Stem Cells Int*. 2016. Article ID 7370642.
- Panwar P., Butler G.S., Jamroz A., Azizi P. et al. Aging-associated modifications of collagen affect its degradation by matrix metalloproteinases // *Matrix Biol*. 2017 Jun 17. pii: S0945–053X(17)30130–0.
- Pastino A.K., Greco T.M., Mathias R.A., Cristea I.M. et al. Stimulatory effects of advanced glycation endproducts (AGEs) on fibronectin matrix assembly // *Matrix Biol*. 2017. Vol. 59. P. 39–53.

- Pietrement C., Gorisse L., Jaisson S., Gillery P. Chronic increase of urea leads to carbamylated proteins accumulation in tissues in a mouse model of CKD // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 12. Article ID e82506.
- Poulsen M.W., Hedegaard R.V., Andersen J.M., de Courten B. et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health // *Food Chem. Toxicol.* 2013. Vol. 60. P. 10–37.
- Poundarik A.A., Wu P.C., Evis Z., Sroga G.E., Ural A. et al. A direct role of collagen glycation in bone fracture // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2015. Vol. 52. P. 120–130.
- Purohit T., He T., Qin Z., Li T. et al. Smad3-dependent regulation of type I collagen in human dermal fibroblasts: impact on human skin connective tissue aging // *J. Dermatol. Sci.* 2016. Vol. 83, N 1. P. 80–83.
- Qin Z., Voorhees J.J., Fisher G.J., Quan T. Age-associated reduction of cellular spreading/mechanical force up-regulates matrix metalloproteinase-1 expression and collagen fibril fragmentation via c-Jun/AP-1 in human dermal fibroblasts // *Aging Cell*. 2014. Vol. 13, N 6. P. 1028–1037.
- Rinnerthaler M., Bischof J., Streubel M.K., Trost A. et al. Oxidative stress in aging human skin // *Biomolecules*. 2015. Vol. 5, N 2. P. 545–589.
- Rittie L., Berton A., Monboisse J.C., Hornebeck W. et al. Decreased contraction of glycated collagen lattices coincides with impaired matrix metalloproteinase production // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999. Vol. 264. P. 488–492.
- Rosenberg H., Modrak J.B., Hassing J.M., Al-Turk W.A. et al. Glycosylated collagen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1979. Vol. 91, N 2. P. 498–501.
- Saito M., Marumo K. Effects of collagen crosslinking on bone material properties in health and disease // *Calcif. Tissue Int.* 2015. Vol. 97, N 3. P. 242–261.
- Saleh J. Glycated hemoglobin and its spinoffs: Cardiovascular disease markers or risk factors? // *World J. Cardiol.* 2015. Vol. 7, N 8. P. 449–453.
- Sanguineti R., Puddu A., Mach F., Montecucco F., Viviani G.L. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis // *Mediators Inflamm.* 2014. Article ID 975872.
- Saremi A., Howell S., Schwenke D.C., Bahn G. et al.; VADT Investigators. Advanced glycation end products, oxidation products, and the extent of atherosclerosis during the VA diabetes trial and follow-up study // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40, N 4. P. 591–598.
- Schnider S.L., Kohn R.R. Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and non-enzymatic glycosylation of human skin collagen // *J. Clin. Invest.* 1981. Vol. 67, N 6. P. 1630–1635.
- Sell D.R., Biemel K.M., Reihl O., Lederer M.O. et al. Glucosepane is a major protein cross-link of the senescent human extracellular matrix. Relationship with diabetes // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280, N 13. P. 12 310–12 315.
- Semchyshyn H.M. Reactive carbonyl species in vivo: generation and dual biological effects // *Sci. World J.* 2014 Jan 21. Article ID 417842.
- Sharma N.K., Kumar A., Kumari A., Tokar E.J. et al. Nitric oxide down-regulates topoisomerase I and induces camptothecin resistance in human breast MCF-7 tumor cells // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 11. Article ID e0141897.

- Shen Y., Xu Z., Sheng Z. Ability of resveratrol to inhibit advanced glycation end product formation and carbohydrate-hydrolyzing enzyme activity, and to conjugate methylglyoxal // *Food Chem.* 2017. Vol. 216. P. 153–160.
- Sherratt M.J. Age-related tissue stiffening: cause and effect // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2013. Vol. 2, N 1. P. 11–17.
- Shi J., van Veelen P.A., Mahler M., Janssen G.M. et al. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol. 13, N 3. P. 225–230.
- Sjöberg J.S., Bulterijs S. Characteristics, formation, and pathophysiology of glucosepane: a major protein cross-link // *Rejuvenation Res.* 2009. Vol. 12, N 2. P. 137–148.
- Solis-Calero C., Ortega-Castro J., Frau J., Muñoz F. Nonenzymatic reactions above phospholipid surfaces of biological membranes: reactivity of phospholipids and their oxidation derivatives // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. Article ID 319505.
- Spinelli F.R., Pecani A., Conti F., Mancini R. et al. Post-translational modifications in rheumatoid arthritis and atherosclerosis: Focus on citrullination and carbamylation // *J. Int. Med. Res.* 2016. Vol. 44, N 1. Suppl. P. 81–84.
- Sweeney S.M., Orgel J.P., Fertala A., McAuliffe J.D. et al. Candidate cell and matrix interaction domains on the collagen fibril, the predominant protein of vertebrates // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283, N 30. P. 21 187–21 197.
- Tang S.W., Tong W.Y., Shen W., Yeung K.W. et al. Stringent requirement for spatial arrangement of extracellular matrix in supporting cell morphogenesis and differentiation // *BMC Cell Biol.* 2014. Vol. 15. P. 10.
- 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.
- Uchida K. Histidine and lysine as prime targets of oxidative modification // *Amino Acids*. 2003. Vol. 25, N 3–4. P. 249–257.
- Van den Steen P.E., Opendakker G., Wormald M.R., Dwek R.A. et al. Matrix remodeling enzymes, the protease cascade and glycosylation // *Biochim. Biophys. Acta*. 2001. Vol. 1528, N 2–3. P. 61–73.
- Van Waateringe R.P., Slagter S.N., van Beek A.P., van der Klauw M.M. et al. Skin autofluorescence, a non-invasive biomarker for advanced glycation end products, is associated with the metabolic syndrome and its individual components // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017. Vol. 9. P. 42.
- Varma S., Orgel J.P., Schieber J.D. Nanomechanics of type I collagen // *Biophys J.* 2016. Vol. 111, N 1. P. 50–56.
- Verbrugge F.H., Tang W.H., Hazen S.L. Protein carbamylation and cardiovascular disease // *Kidney Int.* 2015. Vol. 88, N 3. P. 474–478.
- Verzijl N. et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275, N 50. P. 39 027–39 031.
- Vistoli G., De Maddis D., Cipak A., Zarkovic N. et al. Advanced glycooxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation // *Free Radic. Res.* 2013. Vol. 47, suppl. 1. P. 3–27.
- Weiherrmann A.C., Lorencini M., Brohem C.A., de Carvalho C.M. Elastin structure and its involvement in skin photoageing // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2017. Vol. 39, N 3. P. 241–247.

- Wetzels S., Wouters K., Schalkwijk C.G., Vanmierlo T. et al. Methylglyoxal-derived advanced glycation endproducts in multiple sclerosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, N 2. pii: E421.
- Wong C.M., Bansal G., Marcocci L., Suzuki Y.J. Proposed role of primary protein carbonylation in cell signaling // *Redox Rep.* 2012. Vol. 17, N 2. P. 90–94.
- Yang S.J., Chen C.Y., Chang G.D., Wen H.C. et al. Activation of Akt by advanced glycation end products (AGEs): involvement of IGF-1 receptor and caveolin-1 // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 3. Article ID e58100.
- Zhang B., Shen Q., Chen Y., Pan R. et al. Myricitrin alleviates oxidative stress-induced inflammation and apoptosis and protects mice against diabetic cardiomyopathy // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article ID 44239.
- Zhao J., Shi L., Zhang L.R. Neuroprotective effect of carnosine against salsolinol-induced Parkinson's disease // *Exp. Ther. Med.* 2017. Vol. 14, N 1. P. 664–670.
- Zhou Z., Tang Y., Jin X., Chen C. et al. Metformin inhibits advanced glycation end products-induced inflammatory response in murine macrophages partly through AMPK activation and RAGE/NF κ B pathway suppression // *J. Diabetes Res.* 2016. Article ID 4847812.
- Zieman S., Kass D. Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease // *Congest. Heart Fail.* 2004. Vol. 10, N 3. P. 144–149.