



Обзор

# Гликирование белков при сахарном диабете 1-го типа

В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Д.С. Дурягина, В.В. Кириченко, Э.Р. Загидуллина ✉

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

✉m.igarasi@yandex.ru

## Аннотация

Сахарный диабет (СД) 1-го типа характеризуется хронической гипергликемией, приводящей к образованию и накоплению конечных продуктов гликирования (advanced glycation end-products, AGEs), играющих центральную роль в патогенезе диабетических осложнений. В данном обзоре детально анализируется механизм неферментативного гликирования белков, инициируемый реакцией глюкозы со свободными аминокеттогруппами с образованием оснований Шиффа, продуктов Амадори и высокореактивных карбонильных соединений (reactive carbonyl compounds, RCS), что в итоге приводит к формированию гетерогенного пула AGEs (CML, CEL, MG-Hs и др.). Основное внимание уделяется триггерной роли AGEs в развитии сосудистых осложнений СД 1-го типа через три ключевых механизма: 1) прямое структурно-функциональное повреждение долгоживущих белков (коллаген, эластин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности); 2) индукция окислительного стресса и митохондриальной дисфункции; 3) активация сигнальных каскадов, прежде всего через рецептор RAGE. Взаимодействие AGEs–RAGE активирует ядерный фактор κB (NF-κB), что ведет к экспрессии провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и генерации активных форм кислорода, формируя порочный круг воспаления и повреждения тканей. Обзор подчеркивает критическое влияние AGEs на сердечно-сосудистую систему (эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, кардиомиопатия) и почки (прогрессирующая альбуминурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, мезангиальная экспансия), а также на развитие ретинопатии и катаракты. Особое внимание уделяется роли питания: доказана прямая корреляция между приверженностью «западной диете» (высокое содержание фруктозы, гликемический индекс, насыщенные жиры) и повышением уровней циркулирующих AGEs за счет как эндогенного образования, так и энтеральной генерации FruAGEs. Обсуждаются перспективные терапевтические стратегии, включая контроль гликемии, диету с низким содержанием AGEs-прекурсоров, использование растворимых рецепторов sRAGE и блокаторов оси AGE–RAGE для прерывания патологических каскадов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, гликирование белков, конечные продукты гликирования (AGEs), рецептор RAGE, сердечно-сосудистые осложнения, диабетическая нефропатия, «западная диета», окислительный стресс, воспаление.

**Для цитирования:** Белоглазов В.А., Яцков И.А., Дурягина Д.С., Кириченко В.В., Загидуллина Э.Р. Гликирование белков при сахарном диабете 1-го типа. *Клинический разбор в общей медицине.* 2026; 7 (3): 84–89. DOI: 10.47407/kr2026.7.3.00800

Review

## Protein glycation in type 1 diabetes mellitus

Vladimir A. Beloglazov, Igor A. Yatskov, Diana S. Duryagina, Victoria V. Kirichenko, Emiliya R. Zagidullina ✉

Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

✉m.igarasi@yandex.ru

## Abstract

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is characterized by chronic hyperglycemia, leading to the formation and accumulation of glycation end products (AGEs), which play a central role in the pathogenesis of diabetic complications. This review analyzes in detail the mechanism of non-enzymatic protein glycation initiated by the reaction of glucose with free amino groups to form Schiff bases, Amadori products, and highly reactive carbonyl compounds (RCS), which eventually leads to the formation of a heterogeneous AGEs pool (CML, CEL, MG-Hs, etc.). The main focus is on the AGEs trigger role in the development of vascular complications of T1DM through three key mechanisms: 1) direct structural and functional damage to long-lived proteins (collagen, elastin, LDL, HDL); 2) induction of oxidative stress and mitochondrial dysfunction; 3) activation of signaling cascades, primarily through the RAGE receptor. The AGEs–RAGE interaction activates NF-κB, which leads to the expression of pro-inflammatory cytokines, adhesion molecules, and the generation of reactive oxygen species, forming a vicious cycle of inflammation and tissue damage. The review highlights the critical impact of AGEs on the cardiovascular system (endothelial dysfunction, atherosclerosis, cardiomyopathy) and kidneys (progressive albuminuria, decreased GFR, mesangial expansion), as well as on the development of retinopathy and cataracts. Special attention is paid to the role of nutrition: a direct correlation has been proven between adherence to the "Western diet" (high fructose content, glycemic index, saturated fats) and an increase in circulating AGEs levels due to both endogenous formation and enteral generation of fruits. Promising therapeutic strategies are discussed, including glycemic control, a diet low in AGEs precursors, and the use of soluble sRAGE receptors and AGE–RAGE axis blockers to interrupt pathological cascades.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, protein glycation, end products of glycation (AGEs), RAGE receptor, cardiovascular complications, diabetic nephropathy, Western diet, oxidative stress, inflammation.

**For citation:** Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Duryagina D.S., Kirichenko V.V., Zagidullina E.R. Protein glycation in type 1 diabetes mellitus. *Clinical review for general practice.* 2026; 7 (3): 84–89 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2026.7.3.00800

## Введение

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических расстройств, характеризующихся гипергликемией, связанной с недостаточной секрецией инсулина, нарушениями действия инсулина или с тем и другим [1]. По данным за 2019 г., около 436 млн взрослых живут с диа-

бетом, и это число может достигнуть 700 млн человек в 2045 г. [2]. Ожидается, что заболеваемость составит 7% для СД 2-го типа и 1% для СД 1-го типа [3]. Такая распространенность диабета характеризуется тем, что он затрагивает как развитые, так и быстро развивающиеся страны, особенно те, где преобладает население пожи-

лого возраста, а также те, где имеются погрешности в образе жизни [3].

Диабет возникает в результате взаимодействия генетических и экологических факторов; однако резкое увеличение заболеваемости СД за последние несколько десятилетий указывает на возрастающую роль экологических факторов [3]. Вредные пищевые привычки, гиподинамия – некоторые из факторов, способствующих развитию заболевания [2, 3]. Хорошо известно, что сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной смертности и инвалидности при СД [4].

СД является наиболее распространенной причиной хронической болезни почек, поражающей 40% людей с данным заболеванием, и обуславливает высокий риск сердечно-сосудистой смертности [5]. Хроническая гипергликемия связана с риском развития диабетической болезни почек (ДБП), характеризующейся прогрессирующей альбуминурией и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Гликирование белков – ведущий механизм развития осложнений, связанных с СД. Согласно недавним исследованиям, взаимодействие конечных продуктов гликирования с их трансмембранным рецептором приводит к внутриклеточной сигнализации, экспрессии генов, высвобождению провоспалительных молекул и производству свободных радикалов, что способствует развитию осложнений диабета [6]. Гликирование белков – это спонтанная химическая реакция свободных восстанавливающих сахаров со свободными аминокетонами белков, при которой образуются токсичные окислительные соединения, известные как конечные продукты гликирования (advanced glycation end-products, AGEs) [7].

Продукты гликирования белков считаются предикторами риска микро- и макрососудистых осложнений при СД [8]. AGEs могут образовываться в системном кровотоке в условиях гипергликемии (эндогенные AGEs), а также в кишечнике (энтерально образованные AGEs – FruAGEs) из-за неусвоенной фруктозы [9]. Поэтому неконтролируемая гипергликемия увеличивает скорость гликирования белков и, следовательно, продукцию эндогенных AGEs. Диеты с высоким гликемическим индексом (GI), такие как «западная диета», увеличивают тяжесть гипергликемии у пациентов с диабетом [10]. Приверженность западному диетическому режиму с высоким содержанием закусок (картофель фри, чипсы и слоеное тесто), сладостей и десертов, пиццы, сладких напитков, картофеля и яиц, связана с повышенными уровнями AGEs [10].

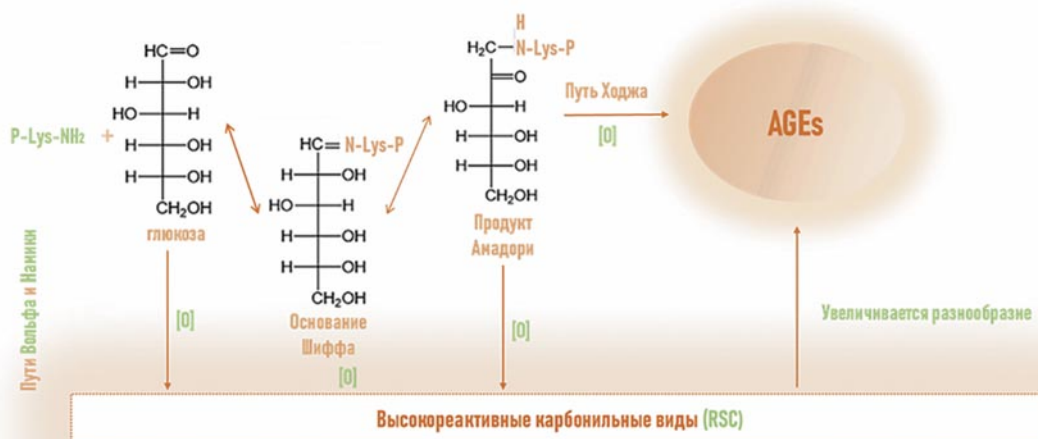
В данном обзоре литературы будут кратко описаны механизм гликирования белков и влияние этого процесса на течение и исходы СД, а также рассмотрены возможные терапевтические цели.

### Механизм гликирования белков при СД

Молекулярный механизм, лежащий в основе процесса гликирования, начинается с реакции между первичной аминогруппой белка (т.е. N-концевой α-аминогруппой или ε-аминогруппой остатков лизина) и карбонильной группой глюкозы (рис. 1). Это приводит к образованию крайне нестабильного основания Шиффа, которое быстро претерпевает перестройку в продукт Амадори [11]. Образование основания Шиффа относительно быстро и высоко обратимо, в то время как образование продуктов Амадори медленнее, хотя термодинамически более благоприятно, поэтому они имеют

**Рис. 1. Схема различных путей формирования AGEs. В результате реакции между ε-аминогруппой Lys и карбонильной группой глюкозы образуется основание Шиффа, которое перестраивается с образованием продукта Амадори. Некоторые продукты Амадори превращаются в AGEs по пути Ходжа, а другие окисляются и расщепляются с образованием RCS. Эти RCS также образуются по механизмам Вольфа и Намики из глюкозы и основания Шиффа соответственно. Эти RCS могут далее вступать в реакцию с белками, генерируя AGEs.**

Fig. 1. Scheme of various AGE formation pathways. The reaction between the Lys ε-amino group and the glucose carbonyl group yields the Schiff base that is through rearrangement yielding the Amadori product. Some Amadori products are transformed into AGE through the Hodge pathway, while other ones are oxidized and cleaved to yield RCS. Such RCS are also generated through the Wolff and Namiki pathways from glucose and the Schiff base, respectively. These RCS can later react with protein, yielding AGE.



тенденцию накапливаться [11]. Однако со временем и при соответствующих условиях продукты Амадори могут претерпевать различные реакции (по пути Ходжа), чтобы необратимо производить гетерогенный набор AGEs [12].

Сахарные остатки претерпевают множественные реакции фрагментации (т.е. дегидратацию или окисление), которые могут происходить до их присоединения к белкам или, альтернативно, после образования основания Шиффа или продукта Амадори. Эти параллельные реакции, которые составляют пути Вольфа и Намики, производят высокореактивные карбонильные виды (reactive carbonyl compounds, RCS), такие как 3-дезоксиглюкозон (3-DG), метилглиоксаль (MG) или глиоксаль (GO) [13]. Эти RCS могут дополнительно модифицировать боковые цепи лизина и цистеина, хотя их основной мишенью является аргинин, реакция с которым в основном приводит к образованию AGEs, подобных гидроимидазолу (MG-Hs) [13]. Следовательно, эти RCS увеличивают разнообразие AGEs и распространяют повреждения, инициированные глюкозой. В крови человека, тканях и пище было идентифицировано более 20 различных AGEs; основными представителями являются Nε-карбоксиметил лизин (CML), N,N(-ди(Nε-лизино))-4-метил-имидазолий (MOLD), Nε-карбоксиил-лизин (CEL) и др. [14].

Потенциальные негативные эффекты AGEs могут быть вызваны тремя механизмами: модификациями внеклеточных и внутриклеточных белков и механизмом сигнальных каскадов [15]. Модификации внеклеточных белков влияют на функцию и структуру белков и связаны с провоспалительными реакциями [16]. Основные внеклеточные белки, на которые это влияет, – белки с долгим сроком жизни, такие как коллаген и эластин. Этот тип модификации можно обнаружить в хрусталике, суставах, мышцах, костях, кардиомиоцитах и коже [15]. Гликирование коллагена приводит к образованию протеолитически устойчивого и перекрестно-связанного белка, что влияет на жесткость миокарда и сосудов. Аналогично, гликирование эластина приводит к миграции эндотелиальных клеток и нарушению адгезии [15].

Другим прямым эффектом этой неферментативной реакции является ее способность к гликированию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [17]. Это может привести к снижению взаимодействия ЛПНП с рецепторами захвата, уменьшая их поглощение макрофагами и моноцитами и тем самым ускоряя образование пенных клеток [17]. Кроме того, AGEs повышают риск тромбообразования, стимулируя чувствительность тромбоцитов к агрегирующим факторам и уменьшая тромболизис.

Накопление AGEs на митохондриальных белках приводит к снижению синтеза аденозинтрифосфата и увеличению производства реактивных форм кислорода и супероксидов [18]. Это накопление также приводит к развитию неправильно свернутых белков в эндоплазматическом ретикулуме. Эти дефектные белки могут

вызывать апоптоз. Более того, AGEs ингибируют активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы, и это ингибирование отвечает за низкое производство антиоксидантов в организме [18]. Кроме того, внутриклеточные эффекты AGEs связаны с нарушением функции кальция в миокардиальных клетках, что является причиной нарушения сократимости и систолической сердечной недостаточности [19].

Третий механизм негативных эффектов AGEs заключается в индукции нескольких сигнальных каскадов [15]. Эти сигналы опосредуют генерацию провоспалительных факторов, реактивных форм кислорода и тромбообразование [15, 19]. Также AGEs взаимодействуют с различными типами клеток через рецептор для AGEs (RAGE) [20]. Рецепторы RAGE принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов. Взаимодействие между AGEs и RAGE отвечает за каскад воспаления, окислительного стресса и нарушений в гомеостазе кальция в сердечных клетках пациентов с СД [20]. Воспалительные факторы усиливают развитие дополнительных AGEs через ось AGE–RAGE, что приводит к порочному кругу негативных последствий, таких как образование опухолей, амилоидоз и нейродегенерация [21]. Более того, ось AGE–RAGE истощает оксид азота (NO), который является одним из основных защитных факторов против атеросклероза [21].

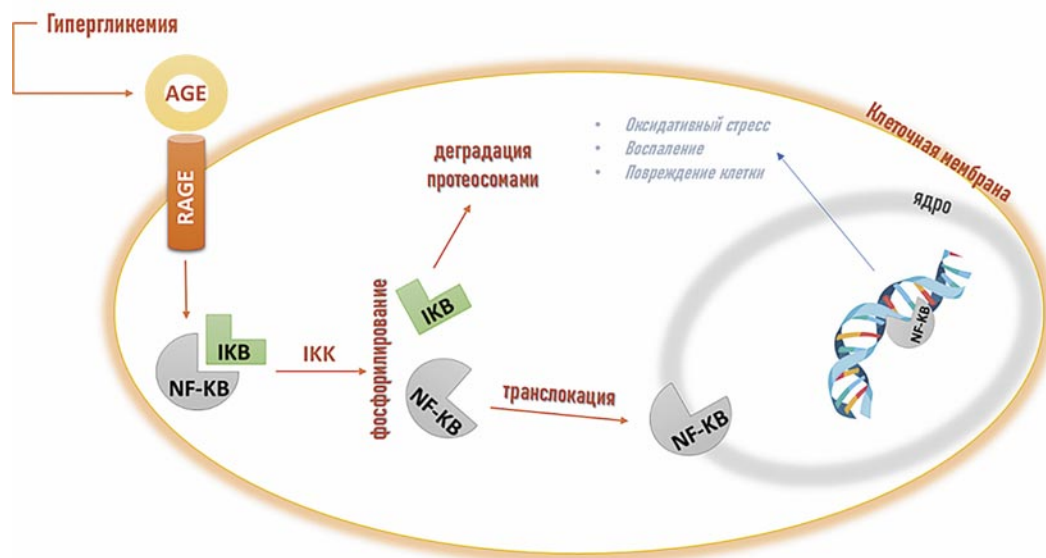
NO не только действует как вазодилататор, но также играет важную роль в предотвращении тромбоза. Оксид азота является антиоксидантом и антипролиферативным агентом [22]. Снижение содержания NO может вызвать производство реактивных форм кислорода и азота. Активация окислительного стресса в конечном итоге приводит к апоптозу, кальцификации клеток в стенках сосудов и потере их эластичности [22, 23].

Более того, ось AGE–RAGE моделирует развитие бляшек, нарушая выведение холестерина из макрофагов и моделируя разрыв бляшек у пациентов с диабетом через патологический ангиогенез [23].

Ось AGE–RAGE приводит к активации ядерного фактора κB (NF-κB; а также к активации Nox-1, ERKs, Янускиназы, MAPK), в результате чего запускается окислительный стресс (уменьшение NOS, увеличение ROS и увеличение NADPH-оксидазы) и активируются воспалительные факторы [6]. Активация RAGE посредством взаимодействия AGEs передает сигнал для фосфорилирования IκB с помощью IKK [24, 25]. Фосфорилированный IκB затем может быть отделен от цитозольного фактора транскрипции NF-κB [25]. Когда активный и свободный NF-κB перемещается в ядро, активируется множество генов, которые ответственны за синтез цитокинов, хемокинов и молекул адгезии (рис. 2). Сигнальный каскад AGE–RAGE активирует никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) через чрезмерную экспрессию NF-κB [26]. Это приводит к увеличению производства реактивных форм кислорода и стимуляции другого положительного обратного цикла путем индукции NF-κB [26]. Сообщается, что цикл стимуляции NF-κB через активацию митоген-активированной про-

**Рис. 2. Процесс активации транскрипционного фактора NF-κB посредством сигнального пути AGE–RAGE. Активация RAGE посредством взаимодействия AGEs передает сигнал для фосфорилирования IκB с помощью IKK. Затем фосфорилированный IκB может быть отделен от цитозольного фактора транскрипции NF-κB, активный и свободный NF-κB перемещается в ядро, активируется множество генов, которые ответственны за синтез цитокинов, хемокинов и молекул адгезии. Это в свою очередь приводит к повреждению клетки, воспалению и окислительному стрессу.**

*Fig. 2. NF-κB transcription factor activation through the AGE-RAGE signaling pathway. RAGE activation through AGE interaction transmits the signal for IκB phosphorylation involving IKK. Then the IκB phosphorylated can be separated from the NF-κB cytosolic transcription factor. Active, free NF-κB moves to the nucleus; numerous genes responsible for synthesis of cytokines, chemokines, and adhesion molecules are activated. This, in turn, leads to cell damage, inflammation, and oxidative stress.*



теинкиназы (MAP-киназы) отвечает за дополнительное производство провоспалительных цитокинов, интерлейкинов, фактора некроза опухоли α, молекулы клеточной адгезии-1, белка клеточной адгезии сосудов-1 и эндотелина-1 [8].

Рецепторы RAGE имеют внутриклеточные, трансмембранные и внеклеточные компоненты, в то время как растворимый рецептор для AGEs (sRAGE) имеет только внеклеточный компонент RAGE [4]. sRAGE связывается с AGEs и другими лигандами RAGE, не вызывая внутриклеточной каскадной реакции; таким образом, он конкурирует с осью AGE–RAGE [6]. Сообщается, что sRAGE имеет отрицательную поперечную корреляцию с сердечно-сосудистыми осложнениями у лиц с диабетом, с предиабетом и без диабета [4, 6]. Пациенты с меньшим количеством sRAGE характеризуются более высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности [27]. Более высокий уровень sRAGE связан с меньшей частотой артериальной фибрилляции после катетерной абляции у пациентов с СД. Недавнее исследование показало, что sRAGE отвечает за ингибирование некоторых воспалительных факторов, что приводит к снижению дисфункции эндотелиальных клеток [4].

В дополнение к белкам, гликирование также может происходить на нуклеиновых кислотах и аминокислотных фосфолипидах, поскольку и те, и другие имеют свободные аминогруппы [28]. Нуклеиновые кислоты могут быть модифицированы восстанавливающими сахарами и RCS для формирования ДНК-AGE, которые влияют на структуру и функциональность ДНК [29]. Гликирование нуклеиновых кислот может привести к мутациям, разрывам цепей и снижению экспрессии ге-

нов. Кроме того, гликирование ДНК способствует старению и патогенезу таких заболеваний, как СД, рак, воспаление и нейродегенерация [29].

В результате комбинированного действия AGEs на сигнальные пути развиваются диабетические сосудистые осложнения, такие как ретинопатия, нефропатия и атеросклероз.

### Влияние AGEs на сердечно-сосудистую систему и функцию почек

Поскольку сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смертности при диабете, важно исследовать механизм развития и этиологические факторы этих осложнений.

К таким осложнениям относятся: сердечная недостаточность, кардиомиопатия, диастолическая дисфункция, нарушение проницаемости сосудов, а также увеличение толщины комплекса интима–медиа [20, 30–32]. У пациентов с СД в 2–5 раз выше риск развития сердечной недостаточности с плохим прогнозом и ранним началом этого осложнения [33]. Накопление AGEs при СД повреждает кардиомиоциты через множество механизмов; к ним относятся изменение функции белков, активация оси AGE–RAGE, индукция воспалительных факторов и образование реактивных форм кислорода, а также изменение внеклеточного матрикса и влияние на его функцию [33].

Более того, AGEs модулируют миозин и актин, что приводит к снижению активности кальция. Следовательно, актин и миозин взаимодействуют с регуляторными белками тонких филаментов, что способствует одному из основных факторов риска сердечной недо-

статочности у пациентов с диабетом [34]. Также высокие уровни метилглиоксаля, соединения AGEs, связаны с уменьшением толщины комплекса интима–медиа общих сонных артерий [35, 36]. Это уменьшение является ранним признаком атеросклероза и тесно связано с повреждением сосудов. AGEs также способствуют эндотелиальной дисфункции, вызывая вазоконстрикцию через эндотелин-1 и уменьшая вазодилатацию за счет истощения оксида азота [37, 38]. Кроме того, гипергликемия приводит к избыточному накоплению AGEs, что вызывает повреждение внеклеточного матрикса и снижение активности нескольких ферментов [39].

Атеросклероз – это самое серьезное долгосрочное осложнение диабета, определяемое формированием атеросклеротической бляшки на внутренней стороне стенок артерий, что приводит к нарушению кровотока и в конечном итоге к инфаркту миокарда / кардиомиопатии [40]. При диабете повышается гликирование аполипопротеина-В (АпоВ) и фосфолипидных компонентов частиц ЛПНП. АпоВ, поверхностный белок ЛПНП, гликуруется на положительно заряженном остатке лизина в домене связывания рецептора [41]. Гликированный ЛПНП не распознается рецептором, однако его поглощение макрофагами увеличивается [41]. Это может ускорить образование пенных клеток, наблюдаемое у лиц с диабетом [41]. С другой стороны, гликирование увеличивает оборот липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижает его эффективность при обратном холестеринном транспорте [42]. Более того, гликирование ЛПВП снижает активность параксоназы, фермента, связанного с ЛПВП, который предотвращает окисление ЛПНП и прилипание моноцитов к эндотелиальным клеткам [42]. Эндотелиальная дисфункция, ранний признак атеросклероза, может усугубляться нарушением выработки и/или биодоступности NO, производимого эндотелиальными клетками [43]. Дополнительно взаимодействие AGE–RAGE в моноцитах-макрофагах увеличивает синтез следующих медиаторов: интерлейкина-1, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , фактора роста, производимого тромбоцитами, и инсулиноподобного фактора роста 1, которые играют роль в патогенезе атеросклероза [42].

Диабетическая ретинопатия является наиболее распространенной причиной слепоты у людей с диабетом и характеризуется поражением сетчатки, вызванным изменениями сосудистой проницаемости, капиллярными микроаневризмами, потерей перicyтов и чрезмерным развитием новых кровеносных сосудов (ангиогенез) [44]. Накопление AGEs в микрососудистом русле сетчатки способствует закрытию (окклюзии) капилляров [45]. Более того, они вызывают увеличение количества внутриклеточных молекул адгезии, которые опосредуют прилипание лейкоцитов к капиллярам сетчатки и разрушение внутреннего гематоретинального барьера, что приводит к повреждению сетчатки [46].

AGEs также играют важную роль в потере прозрачности хрусталика (образование катаракты) [47]. Катаракта является одной из самых распространенных при-

чин нарушения зрения у пациентов с СД. Гликирование белков хрусталика (кристаллинов) было идентифицировано как один из механизмов, обуславливающих диабетическую катаракту. AGEs вызывают постоянные изменения в структурных белках, способствуя агрегации белков хрусталика и образованию агрегатов с высокой молекулярной массой, что приводит к рассеиванию света и ухудшению зрения [48].

СД является наиболее распространенной причиной хронической болезни почек, затрагивающей 40% людей с диабетом и связанной с высоким риском сердечно-сосудистой смертности [5]. Хроническая гипергликемия связана с риском развития ДБП, характеризующейся прогрессирующей альбуминурией и снижением СКФ. Несмотря на улучшение стратегий лечения гипергликемии, все еще существует значительный остаточный риск возникновения ДБП у людей с СД [49].

AGEs в основном выводятся через почки, следовательно, их циркуляторные уровни в большой мере зависят от функции почек. Ухудшение клубочковой функции или снижение СКФ было связано с увеличением накопления AGEs. Последние могут вызывать утолщение базальной мембраны клубочков, расширение мезангиума, повреждение подоцитов, что нарушает фильтрационный барьер и снижает СКФ [50]. Ухудшение функции почек и снижение СКФ отражают нарушенное выведение AGEs. AGEs действуют синергетически с другими путями, включая окислительный стресс, гипертензию или ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и способствуют прогрессирующему повреждению почек, вероятно, через фиброгенез, фенотипическую дифференциацию или клеточную смерть [51]. Также накопление метилглиоксаля на эндотелиальных клетках сосудов увеличивает редокс-дисбаланс, сосудистое сопротивление, инсулинорезистентность, чувствительность к соли и задержку объема жидкости в организме [52, 53].

### **Корреляционная связь между приверженностью «западной диете» и уровнем AGEs**

Приверженность «западному» диетическому режиму, содержащему большое количество закусок (картофель фри, чипсы, слоеное тесто), сладостей и десертов, пиццы, сладких напитков, картофеля и яиц, была связана с повышенными уровнями AGEs [10]. В «западной диете» преобладают фруктоза и глюкоза [54]. Фруктоза стимулирует секрецию инсулина меньше, чем глюкоза и содержащие ее углеводы [55]. Кроме того, наличие в «западной диете» сладких напитков (сочетание фруктозы и глюкозы) может увеличить уровень глюкозы у пациентов с диабетом и, следовательно, повысить вероятность гликирования белков [56]. Более того, циркулирующие уровни фруктозы значительно ниже, чем глюкозы [57]. Поэтому глюкоза играет более важную роль в эндогенном гликировании белков по сравнению с фруктозой [56]. Кроме того, диеты с высоким содержанием фруктозы приводят к высокому ее содержанию в кишечнике, что способствует увеличению продукции

энтерально образованных AGEs (FruAGEs) в присутствии свободных аминокислот [10]. Это гипотеза «фруктозита», согласно которой потребление продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы (соотношение фруктозы и глюкозы >1:1) способствует образованию в кишечнике ассоциированных с фруктозой легко усваиваемых провоспалительных внеклеточных AGEs [10].

Хорошо известно, что фастфуды богаты транс- и насыщенными жирными кислотами, которые увеличивают концентрации воспалительных биомаркеров [58]. Эти жирные кислоты, похоже, стимулируют воспалительные сигнальные пути через процесс, связанный с Toll-подобным рецептором (TLR) 4-го типа и, впоследствии, NF-κB, который увеличивает экспрессию нескольких воспалительных генов [59].

Таким образом, можно заметить прямую связь между приверженностью «западной диете» и повышенным уровнем AGEs.

## Заключение

СД – это системное метаболическое заболевание, при котором гипергликемия приводит к образованию и накоплению AGEs, играющих ключевую роль в развитии диабетических осложнений. Механизм образования AGEs включает сложные биохимические реакции, в результате которых изменяются структура и функция белков, нуклеиновых кислот и липидов, что провоцирует воспаление, окислительный стресс и клеточную дисфункцию.

AGEs взаимодействуют с рецепторами RAGE, активируя каскады воспалительных и тромбогенных реакций, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний, диабетической нефропатии, ретинопатии и катаракты. Кроме того, накопление AGEs нарушает ра-

боту эндотелия, усиливает атеросклероз, снижает антиоксидантную защиту и ухудшает энергетический метаболизм клеток.

Питание, особенно «западная диета», играет существенную роль в ускорении процессов гликирования. Продукты с высоким гликемическим индексом, богатые свободной фруктозой, насыщенными жирами и трансжирами, повышают уровни AGEs как за счет гипергликемии, так и через прямое образование энтеральных FruAGEs. В то же время рацион, богатый клетчаткой, цельнозерновыми продуктами и антиоксидантами, способен снижать уровень воспаления и замедлять развитие осложнений диабета.

Снижение потребления пищи, богатой AGEs, у пациентов с диабетом оказывает положительное влияние на оксид азота, С-реактивный белок, ингибитор активатора плазминогена 1, AGEs, общий холестерин и окислительный стресс. Модификация образа жизни, прекращение курения и контроль массы тела, дислипидемии и гипергликемии остаются основными терапевтическими подходами для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений при СД. Терапевтические цели для AGEs заключаются в блокировании их сигнальных каскадов, увеличении их деградационной активности, препятствовании их образованию; также в последнее время исследуется генетическая терапия.

Таким образом, контроль гипергликемии, ограничение потребления продуктов «западного» типа и воздействие на ось AGE–RAGE представляют собой перспективные направления в профилактике и терапии диабетических осложнений.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Белоглазов Владимир Алексеевич** – д-р мед. наук, зав. каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: biloglazov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9640-754X; eLibrary SPIN: 7455-2188

**Яцков Игорь Анатольевич** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: egermd@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5486-7262; eLibrary SPIN: 2395-5710

**Дурягина Диана Сергеевна** – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: diwankuw@mail.ru; ORCID: 0009-0005-9913-7473

**Кириченко Виктория Владимировна** – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vika.kirichenko.02@list.ru; ORCID: 0009-0009-5364-433X

**Загидуллина Эмилия Рафиловна** – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461; eLibrary SPIN: 5295-6613

Поступила в редакцию: 22.07.2025

Поступила после рецензирования: 12.07.2025

Принята к публикации: 11.09.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Vladimir A. Beloglazov** – Dr. Sci. (Med.), Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: biloglazov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9640-754X; eLibrary SPIN: 7455-2188

**Igor A. Yatskov** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: egermd@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5486-7262; eLibrary SPIN: 2395-5710

**Diana S. Duryagina** – Student, Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: diwankuw@mail.ru; ORCID: 0009-0005-9913-7473

**Victoria V. Kirichenko** – Student, Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vika.kirichenko.02@list.ru; ORCID: 0009-0009-5364-433X

**Emiliya R. Zagidullina** – Student, Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461; eLibrary SPIN: 5295-6613

Received: 22.07.2025

Revised: 12.07.2025

Accepted: 11.09.2025