

DOI: 10.26693/jmbs04.06.309
УДК 612.67:159.922.63:159.944.4

Болярська З. О.

АНТИГЛІКАЦІЙНІ СТРАТЕГІЇ ПРОФІЛАКТИКИ СТАРІННЯ

Донецький національний університет імені Василя Стуса,
Вінниця, Україна

z.boiarska@gmail.com

У статті викладені оглядові дані про сучасні теорії старіння, яке є складним процесом, що відбувається під впливом ендогенних та екзогенних факторів. Серед зовнішніх факторів старіння шкіри, безперечно, найбільший вплив мають ультрафіолетове випромінювання, вплив ксенобіотиків та нерациональне харчування. Особлива увага приділяється розгляду сучасних біомаркерів старіння шкіри, які дають змогу встановити тип старіння шкіри, провідні механізми старіння шкіри та підібрати адекватну стратегію профілактики старіння шкіри. На сьогоднішній день розглядають та активно вивчають такі біомаркери старіння, як активні форми кисню, порушення функцій мітохондрій, зниження активності антиоксидантних механізмів захисту (за рахунок процесів вільнорадикального окислення), пошкодження ДНК (за рахунок впливу ультрафіолетового опромінення), вкорочення теломерів та зниження активності теломераз (за рахунок хроностаріння) і можливостей збільшення їх активності.

Особлива увага приділяється процесам глікації, їх механізмам та ролі кінцевих продуктів глікації в розвитку оксидативного та глікаційного стресу. Виділяється два напрями: пошук речовин, які інгібують утворення кінцевих продуктів глікації, та пошук речовин, які порушують структуру кінцевих продуктів глікації. Дана характеристика речовин, що активно досліджуються в наш час і мають антиглікаційний вплив (аміногуанідин, тіамін, піридоксимін, метморфін, карнозин, α -ліпоева кислота, екстракти рослин).

Метою даної роботи стали визначення основних поглядів на механізми старіння та аналіз речовин, які знижують глікацію білків за даними літературних джерел.

У статті доведено, що на основі теорії глікації, як однієї з сучасних теорій старіння шкіри, кількість кінцевих продуктів глікації накопичується в шкірі, що призводить до розвитку глікаційного та оксидативного стресу та незворотніх змін у структурі колагену та інших білків шкіри. Проте, вживання речовин, які знижують глікацію та мають антиоксидантні властивості, є важливою складовою програм профілактики старіння шкіри та корекції видимих

ознак старіння шкіри, що і обумовлює актуальність даної оглядової статті.

Ключові слова: старіння, глікація, глікаційний стрес, оксидативний стрес, антигліканти.

Вступ. Старіння – це складний біологічний процес, який включає в себе внутрішні зміни, що протікають під впливом зовнішніх факторів (харчування, хвороби, зовнішнє середовище) [1]. Разом з організмом старіє і шкіра. Старіння шкіри, науковці розглядають як безперервний процес, який викликають внутрішні та зовнішні фактори [2, 3]. Серед внутрішніх факторів старіння шкіри насамперед виділяють: спадковість (1 з 3 людей мають генетичну схильність до розпаду колагену, у 1 з 2 людей слабкий захист проти глікації, у 2 з 5 людей шкіра генетично погано захищена від шкідливого впливу ультрафіолетових променів, 1 з 2 людей генетично схильна до зменшеного захисту антиоксидантами, у 4 з 5 людей гени є причиною занадто чутливої шкіри), стрес, ендотоксикоз, пов'язаний з патологією внутрішніх органів, стан імунної системи, стан ендокринної системи.

Серед зовнішніх факторів старіння шкіри, безперечно, найбільший вплив мають ультрафіолетове випромінювання, вплив ксенобіотиків та нерациональне харчування. Слід відмітити, що механізми змін у шкірі під впливом різних факторів відрізняються та викликають різні візуальні ефекти на шкірі [4, 5].

Метою даної роботи стали визначення основних поглядів на механізми старіння та аналіз речовин, які знижують глікацію білків за даними літературних джерел.

Огляд та обговорення. Дослідження останніх років призвели до виділення таких основних механізмів старіння шкіри: хроностаріння, в якому провідним фактором є час, фотостаріння, де основним руйнівним фактором є вплив ультрафіолетових променів, та глікостаріння, в якому основну роль відводять реакції Майара.

Фотостаріння та глікаційний стрес є основними причинами деструктивних змін у шкірі [6]. Впливаючи на шкіру людини, ультрафіолетові промені

змінюють обмін речовин в епідермісі, інактивують ферменти, сприяють десквамації рогового шару. Насамперед це пов'язано з впливом ультрафіолету на нуклеїнові кислоти клітин. Основна роль у дії УФ–випромінювання на клітини належить хімічним змінам у ДНК: піримідинові сполуки (головним чином тимін), під час поглинання квантів УФ–випромінювання утворюють димери, які перешкоджають нормальному подвоєнню (реплікації) ДНК при підготовці клітини до ділення. Це може призводити до загибелі клітин або зміни їхніх спадкових властивостей [7].

Під час старіння збільшення кількості вільних радикалів викликає окислювальне пошкодження майже в кожному компоненті клітини [8]. Вважається, що активні форми кисню генерують до 50000 пошкоджень ДНК на клітину людини на день [9]. Оксидативний стрес є наслідком використання кисню при аеробному диханні живими організмами і визначається як постійна умова дисбалансу між утворенням активних форм кисню і здатністю ендогенної антиоксидантної системи їх детоксикації. Теорія оксидативного стресу була підтверджена у багатьох дослідженнях на тваринах, в результаті було продемонстровано, що підтримка клітинного гомеостазу і біомолекулярної стабільності та цілісності мають вирішальну роль для профілактики старіння [10]. Відповідно до теорії старіння, яка заснована на впливі вільних радикалів, старіння викликане саме пошкодженнями, які виникають внаслідок роботи вільних радикалів [11, 12].

Проте, існує думка, що вільнорадикальна теорія старіння послужила в певний період розумінню процесів старіння, але в нинішній формі вона обмежує подальший прогрес в цій області [13].

Мітохондріальна теорія старіння постулює, що накопичення вільних радикалів призводять до пошкоджень мембран мітохондрій і мітохондріальних ДНК [14]. Існує думка, що мітохондрії з плином часу стають «протікаючими», починають вивільняти активні форми кисню, що призводить до ядерної нестабільності генома [15]. На сьогоднішній день накопичено багато доказів ролі мітохондріальної дисфункції і активних форм кисню у розвитку вікових захворювань. Так, встановлено, що накопичення соматичних мутацій мітохондріальної ДНК не тільки є важливим фактором старіння людини, а й відіграє вирішальну роль в прогресуванні раку [16]. Результати ряду досліджень демонструють, що високий, індукований глюкозою, окислювальний стрес сприяє аутофагії через мітохондріальні пошкодження клітин. Автори припускають, що попередження виникнення окислювального стресу може бути новою терапевтичною метою роботи з пацієнтами, хворими на цукровий діабет [17]. При дослі-

дженні факторів ризику та причин хвороби Альцгеймера було також встановлено, що окислювальний стрес є одним з факторів розвитку цієї хвороби [18].

Ряд недавніх експериментальних досліджень ставить під сумнів мітохондріальну вільнорадикальну теорію, що приводить до появи нових, таких, наприклад, як теорія вікової дисфункції мітохондрій. Ці нові гіпотези базуються головним чином на уявленні про те, що, не дивлячись на шкідливу роль, активні форми кисню є важливими сигнальними молекулами, які опосередковують стресові реакції в цілому і стресову реакцію на вікові пошкодження [19]. Деякі докази вказують на мітохондріальну дисфункцію як основний фактор старіння серцево–судинної системи. Крім зменшеної біоенергетичної ефективності, пошкоджені мітохондрії утворюють підвищену кількість активних форм кисню, що має негативний вплив на структуру і функції серцево–судинної системи. Вікове накопичення дисфункціональних мітохондрій, можливо, є результатом поєднання порушення кліренсу пошкоджених органел аутофагією та недостатнього поповнення клітинного пулу мітохондрій мітохондріогенезом [20].

Останнім часом все більшу роль в процесі старіння відводять глікаційному стресу. Вперше глікацію описав Луї Каміл Майар в 1912 році, коли в результаті цієї реакції виявив потемніння продуктів під час термічної обробки (утворення коричневої скоринки) [21]. Майже 50 років по тому вчені довели участь глікації в різній патології людського організму. Реакція сприяє повільній продукції високореактивних токсичних сполук, які називаються «кінцевими продуктами посиленої глікації» – AGEs. Неферментативна реакція між кетонами та альдегідами і аміногрупами білків, ліпідів та нуклеїнових кислот сприяє старінню макромолекул шкіри і розвитку та прогресуванню ряду вікових захворювань, особливо судинних ускладнень діабету, хвороби Альцгеймера, росту та метастазуванню раку, інсулінорезистентності та дегенеративним захворюванням кісток. В умовах гіперглікемічного та окислювального стресу цей процес починається із взаємодії карбонільної групи глюкози та аміногрупи будь–якої біомолекули: на першому етапі утворюється нестабільна основа Шиффа, яка відразу у процесі ізомеризації (перетворення Амадори) призводить до формування стабільніших за основи Шиффа кетоамінів, або продуктів Амадори [22]. Інша загальна назва продуктів Амадори, які є похідними гексоз, – фруктозаміни [23].

Протягом кількох днів або тижнів ці продукти ранньої глікації піддаються подальшим реакціям та перегрупуванням, перетворюючись на зшиті,

флуоресцентні похідні білків, кінцеві продукти посиленої глікації.

Встановлено, що найчастіше агентами глікації в біологічних системах є редуруючі вуглеводи, такі як глюкоза, фруктоза, арабіноза, галактоза, маноза, мальтоза, оскільки вони у відносно високих концентраціях знаходяться в живих організмах. Слід зауважити, що вуглеводи відрізняються між собою здатністю до глікації. Зокрема, глюкоза вважається однією з найменш активних серед моносахаридів, які вступають в реакцію Майяра у фізіологічних умовах [24]. У зв'язку з цим, обмеження калорійності харчування та зниження вживання вуглеводів є однією з першочергових задач у харчуванні людини. Кінцеві продукти глікації білків, на сьогоднішній час, представляють собою проблему в області біологічних та медичних досліджень у зв'язку з тим, що вони можуть стати патогенними і призвести до ряду патологій, включаючи діабетичні ускладнення та серцево-судинні захворювання [25].

Автори оригінального дослідження пропонують розглядати кінцеві продукти глікації білків як запальні та ліпоокисдантні біомаркери, що мають прогностичний потенціал у виникненні серцево-судинних захворювань [26].

Але, на жаль, деякі агенти глікації завдяки наявності кількох карбонільних груп виявляють активність, у десятки тисяч разів вищу порівняно із глюкозою. Найреакційноздатнішими є α - і β -ненасичені альдегіди, діальдегіди та кетоальдегіди. Деякі з них можуть мати екзогенне походження. Наприклад, акролеїн, кротональдегід, ацетон і формальдегід є поширеними промисловими забруднювачами, які здатні швидко проникати в організм із довілля. Інші екзогенні джерела – цигарковий дим, харчові добавки, продукти фармацевтичного та косметичного виробництва. Велика кількість метилглюксалу утворюється під час приготування та зберігання харчових продуктів. Так, багато мікроорганізмів здатні продукувати метилглюксаль під час ферментації. Наприклад, дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* здійснюють його синтез у процесі виготовлення вина. Вивільнення метилглюксалу в середовище ферментації молока відбувається внаслідок діяльності *Lactobacillus sp.* Відомо, що *Escherichia coli*, так само як і *S. cerevisiae* та багато інших мікроорганізмів, має метилглюксальсинтазу. Також джерелом метилглюксалу може бути фотодеградація ліпідів та їхніх похідних. Відомо, що метилглюксаль може утворюватися в питній воді, особливо під час її хлорування та озонування [27].

Таким чином, для зниження рівня глікації в організмі необхідне обмеження впливу і екзогенних чинників.

Речовини, які можуть обмежувати реакцію Майяра, частково досліджені. Деякі з них проходять клінічні дослідження. Виділяється два напрямки: пошук речовин, які інгібують утворення AGEs, та пошук речовин, які порушують структуру AGEs. Одним з перших був відкритий аміногуанідин. Дослідження цієї речовини показали, що він інгібує глікацію білків [28]. Встановлено, що використання аміногуанідину зменшує маркери окислення, запальні цитокіни, та збільшує кількість антиоксидантів і протизапальних цитокінів [29]. Проте, існують дані про його недостатню ефективність та наявність побічних ефектів (грипоподібний синдром, васкуліт, анемія) [30]. Наразі аміногуанідин використовують як речовину порівняння у методах досліджень антиглікуючих властивостей речовин [31].

Вітамін В1 (тіамін) – також є поширеним антиглікантом. Тіамін в значній мірі попереджає оксидативний стрес та знижує глікацію [32].

Основні кількості тіаміну людина отримує з рослинною їжею. Багаті на тіамін пшеничний хліб з борошна грубого помелу, соя, квасоля, горох, шпинат. Менший вміст тіаміну в картоплі, моркві, капусті. З тваринної їжі вмістом тіаміну виділяються печінка, нирки, мозок, свинина, яловичина, також він міститься в дріжджах. У молоці його міститься близько 0,5 мг / кг. Вітамін В1 синтезується деякими видами бактерій, що становлять мікрофлору товстого кишечника.

Антиглікуюча активність була виявлена у піридоксиміну, який бере участь в декарбоксілюванні та трансамінуванні і гальмує утворення продуктів Амадорі. Найефективніша форма вітаміну В6 – піридоксаль-5'-фосфат. У дослідженнях одна з форм вітаміну В6 (піридоксамін) показала здатність пригнічувати глікацію в 6 разів сильніше, ніж метформін. А піридоксаль-5'-фосфат робить це ще в 4 рази сильніше і є найпотужнішим засобом для пригнічення глікації, відомим нам. Піридоксамін утворює стабільні комплекси з іонами металів, які каталізують окислювальні реакції, що протікають на пізніх стадіях каскаду глікації білків. Він також реагує з реакційноздатними карбонільними сполуками, які утворюються в якості побічних продуктів глікації білків, тим самим попереджаючи подальше пошкодження білків [33].

В наш час метморфін – єдиний бігуанід, рекомендований до використання Європейською групою по розробці тактики ведення хворих на цукровий діабет 2 типу (European NIDDM Policy Group, 1993). Міжнародна федерація діабету у своєму керівництві по цукровому діабету в 1999 році назвала метморфін першим у списку рекомендованих до використання пероральних цукрознижуючих препаратів. Встановлена його профілактична дія

при гіпертонії, яка розвинулась на фоні вагітності [34].

Метморфін міститься у багаторічній кореневищній трав'янистій рослині козлятник лікарському [35].

Карнозин (β -аланін-L-гістидин) – дипептид, який складається із залишків амінокислот β -аланіну і гістидину. Він міститься у тканинах мозку у високих концентраціях. Дослідження показали, що карнозин має антиоксидантні властивості (видаляє активні форми кисню та ненасичені альдегіди, які утворюються з окислених жирних кислот клітинних мембран в процесі окислювального стресу). Встановлено, що карнозин є інгібітором глікації. Пероральний прийом харчових добавок з карнозином може покращувати зовнішній стан шкіри та зменшувати дрібні зморшки [36]. Крім того, карнозин розглядають в якості нейропротекторного засобу [37].

Іншим важливим інгібітором глікації є α -ліпоєва або тіоктова кислота та проміжний продукт її обміну – дигідроліпоєва кислота, які відносяться до найбільш ефективних ендогенних антиоксидантів. Тіоктова кислота реверсує вік-залежне зниження активності мітохондріальних ферментів і, таким чином, знижує підвищений ризик окислювального пошкодження, притаманного процесу старіння [38]. В організмі людини α -ліпоєва кислота знаходиться в мітохондріях кожної клітини. Вона синтезується з октанової кислоти та цистеїну у невеликих кількостях. Проте її синтез з віком знижується, а добова доза збільшується за рахунок окислювального стресу.

Додатковим джерелом α -ліпоєвої кислоти є продукти тваринного походження (червоне м'ясо, печінка, серце та нирки) та рослинного (картопля, шпинат, броколі, брюсельська капуста, томати, горох, рис) [39].

Антиглікаційну дію встановлено у шкірки гранату, він є природним джерелом фенольних сполук. Було досліджено інгібування ферменту α -амілази та α -глюкозидази, встановлено антиоксидантні та цитопротекторні властивості екстракту шкірки гранату [40].

Екстракти розмарину, розторопші, шавлії, майорану, імбиру, запашного перцю, кориці, зеленого чаю, куркуми, граната, яблука, чорниці і бурих водоростей є інгібіторами AGEs при місцевому застосуванні на шкірі людини. У порівняльному дослідженні протестовані екстракти 24 трав і спецій у зв'язку з їх здатністю пригнічувати глікацію альбуміну *in vitro*. В результаті екстракти спецій зарекомендували себе як більш сильні інгібітори глікації, ніж рослинні екстракти. Екстракти імбиру, кориці, запашного перцю і гвоздики є потужною зброєю в боротьбі з глікацією. Екстракти шавлії, майорану і розмарину також ефективні, але в меншому ступені [41, 42].

Слід відмітити, що активно проводяться дослідження впливу фізичного навантаження на оксидативний та глікаційний стрес. Так, було встановлено, антиоксидантний та гіпоглікемічний ефект тренувань по тайцзи у літніх людей з метаболічним синдромом [43].

Висновки. Таким чином, стратегічними задачами в розробці програм щодо зниження глікаційного старіння є з'ясування механізмів зниження впливу екзогенних чинників глікації, зменшення вживання вуглеводів та збільшення у раціоні харчування продуктів, які мають антиглікаційні властивості.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження механізмів глікаційного стресу та його профілактики, розробка схем вживання антиглікаційних препаратів та вдосконалення рекомендацій по режиму харчування людей дасть змогу в значній мірі покращити здоров'я нації та збільшити тривалість життя населення.

References

1. Getoff N Anti-aging and aging factors in life. The role of free radicals. *Radiation Physics and Chemistry*. 2007; 76(10): 1577–86.
2. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *International Journal of Cosmetic Science*. 2008; 30(2): 87–95. PMID: 18377617. DOI: 10.1111/j.1468–2494.2007.00415.x
3. Vierkötter A, Krutmann J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations. *Dermato-Endocrinology*. 2012; 4(3): 227–31. PMID: 23467702. PMID: PMC3583881. DOI: 10.4161/derm.19858
4. Fischer GJ, Wang ZQ, Datta SC, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *New England Journal of Medicine*. 1997; 337(20): 1419–28. PMID: 9358139. DOI: 10.1056/NEJM199711133372003
5. Flament F, Bazin R, Laquieze S, Rubert V, Simonpietri E, Piot B. Effect of the sun on visible clinical signs of aging in Caucasian skin. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2013; 6: 221–32. PMID: 24101874. PMID: PMC3790843. DOI: 10.2147/CCID.S44686
6. Gkogkolou P, Bohm M. Advanced glycation end products. Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol*. 2012; 4(3): 259–70. PMID: 23467327. PMID: PMC3583887. DOI: 10.4161/derm.22028
7. Grebneva EA. Priroda i vozmozhnyie mehanizmyi obrazovaniya potentsialnyih mutatsiy, vznikayuschih pri poyavlenii timinovyih dimerov posle oblucheniya dvehsepochechnoy DNK ultrafioletovym svetom. *Biopolimeri i khitina*. 2002; 18 (3): 205–18. [Russian]

8. Rattan SI. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radic Res.* 2006; 40(12): 1230–8. PMID: 17090411. DOI: 10.1080/10715760600911303
9. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature.* 1993; 362(6422): 709–15. PMID: 8469282. DOI: 10.1038/362709a0
10. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Melnikova TI, Porozov YuB, Terentyev AA. Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation products (ALEs and AGE) in the field of aging and age-related diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Aug 14; 2019: 3085756. PMID: 31485289. PMCID: PMC6710759. DOI: 10.1155/2019/3085756
11. Park DC, Yeo SG. Aging. *Korean Journal of Audiology* 2013; 17(2): 39–44. PMID: 24653904. PMCID: PMC3936540. DOI: 10.7874/kja.2013.17.2.39
12. Vina J, Borrás C, Abdelaziz KM, García-Valles R, Gómez-Cabrera MC. The free radical theory of aging revisited: The cell signaling disruption theory of aging. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 19(8): 779–87. PMID: 23841595. PMCID: PMC3749699. DOI: 10.1089/ars.2012.5111
13. Gladyshev VN. The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory! *Antioxid Redox Signal.* 2014; 20(4): 727–31. PMID: 24159899. PMCID: PMC3901353. DOI: 10.1089/ars.2013.5228
14. Harman D. The biologic clock: The mitochondria? *J Am Geriatr Soc.* 1972; 20(4): 145–7. PMID: 5016631. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1972.tb00787.x
15. Samper E, Nicholls DG, Melov S. Mitochondrial oxidative stress causes chromosomal instability of mouse embryonic fibroblasts. *Aging Cell.* 2003; 2(5): 277–85. PMID: 14570235. DOI: 10.1046/j.1474-9728.2003.00062.x
16. Lee HC, Chang CM, Chi CW. Somatic mutations of mitochondrial DNA in aging and cancer progression. *Ageing Res Rev.* 2010; 9: 47–58. PMID: 20816876. DOI: 10.1016/j.arr.2010.08.009
17. Victor VM, Rocha M, Herance R, Hernandez-Mijares A. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes. *Curr Pharm Des.* 2011; 17(36): 3947–58. PMID: 22188447. DOI: 10.2174/138161211798764915
18. Ramamoorthy M, Sykora P, Scheibye-Knudsen M, Dunn C, Kasmer C, Zhang Y, et al. Sporadic Alzheimer disease fibroblasts display an oxidative stress phenotype. *Free Radic Biol Med.* 2012; 53(6): 1371–80. PMID: 22885031. PMCID: PMC4617209. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.018
19. Lagouge M, Larsson NG. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. *Intern Med.* 2013; 273(6): 529–43. PMID: 23432181. PMCID: PMC3675642. DOI: 10.1111/joim.12055
20. Marzetti E, Csiszar A, Dutta D, Balagopal G, Calvani R, Leeuwenburgh C. Role of mitochondrial dysfunction and altered autophagy in cardiovascular aging and disease: From mechanisms to therapeutics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 305(4): 459–76. PMID: 23748424. PMCID: PMC3891249. DOI: 10.1152/ajpheart.00936.2012
21. Maillard LC. Reaction generale des acides amines sur le sucres: ses consequences biologiques. *CR Acad Sci.* 1912; 154: 66–8.
22. Cho S–J, Roman G, Yeboah F, Konishi Y. The road to advanced glycation end. *Curr med chem.* 2007; 14(15): 1653–71. PMID: 17584071. DOI: 10.2174/092986707780830989
23. Mossine VV, Mawhinney TP. 1–Amino–1–deoxy–D–fructose (“fructosamine”) and its derivatives. *Adv Carbohydr Chem Biochem.* 2010; 64: 291–402. PMID: 31417772. PMCID: PMC6690447. DOI: 10.1107/S2056989019009253
24. Ahmed N. Advanced glycation end products–role in pathology of diabetic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 67(1): 3–21. PMID: 15620429. DOI: 10.1016/j.diabres.2004.09.004
25. Abdallah HM, Zakaria EM, El-Halawany AM, Mohamed GA, Safo MK, El-Bassossy HM. Psiadia punctulata major flavonoids alleviate exaggerated vasoconstriction produced by advanced glycation end products. *PLoS One.* 2019 Sep 6; 14(9): e0222101. PMID: 31491007. DOI: 10.1371/journal.pone.0222101
26. Rasool M, Malik A, Butt TT, Ashraf MAB, Rasool R, Zahid A, et al. Implications of advanced oxidation protein products (AOPPs), advanced glycation end products (AGEs) and other biomarkers in the development of cardiovascular diseases. *Saudi J Biol Sci.* 2019 Feb; 26(2): 334–9.
27. Lozinska LM, Cemchishin GM. Biologichni aspekti neenzimaticnogo glikozilyuvannya. *Ukr biohim zhurn.* 2012; 84(5): 16–37.
28. Hou FF, Boyce J, Chertow GM, Kay J, Owen WF Jr. Aminoguanidine inhibits advanced glycation end products formation on beta2–microglobulin. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9(2): 277–83. PMID: 9527404
29. Saadat S, Beheshti F, Askari VR, Hosseini M, Mohamadian Roshan N, Boskabady MH. Aminoguanidine affects systemic and lung inflammation induced by lipopolysaccharide in rats. *Respir Res.* 2019 May 22; 20(1): 96. PMID: 31113409. PMCID: PMC6530199. DOI: 10.1186/s12931-019-1054-6
30. Bolton WK, Cattran DC, Williams ME, Adler SG, Appel GB, Cartwright K, et al. Randomized Trial of an Inhibitor of Formation of Advanced Glycation End Products in Diabetic Nephropathy. *Am J Nephrol.* 2004; 24: 32–40. PMID: 14685005. DOI: 10.1159/000075627
31. Kuznetsova VA, Soloveva OA, Matsevich AI, Spasov AA. Metod otsenki antiglikiruyushey aktivnosti in vitro novyih veschestv. *Volgogradskiy nauchno–meditsinskiy zhurnal.* 2014; 3: 50–1. [Russian]
32. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2019. Sep 6. PMID: 31490017. DOI: 10.1111/cns.13207

33. Ramis R, Ortega–Castro J, Caballero C, Casasnovas R, Cerrillo A, Vilanova B, et al. How Does Pyridoxamine Inhibit the Formation of Advanced Glycation End Products? The Role of Its Primary Antioxidant Activity. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Sep 1; 8(9): 344. doi: 10.3390/antiox8090344
34. Nascimento IBD, Dienstmann G, de Souza MLR, Fleig R, Hoffmann CBPC, Silva JC. Evaluation of Preeclampsia Results after Use of Metformin in Gestation: Systematic Review and Meta–analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018 Nov; 40(11): 713–21. PMID: 30399639. DOI: 10.1055/s-0038-1675214
35. Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diab Int*. 2004; 21(3): 115–7. doi: 10.1002/pdi.606
36. Anisimov VN. Molecular and physiological mechanisms of aging (2 tons). SPb: Science; 2008.
37. Kim HG, Heo H, Sung MS, Park SW. Carnosine decreases retinal ganglion cell death in a mouse model of optic nerve crushing. *Neurosci Lett*. 2019 Aug 12; 711: 134431. PMID: 31415801. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134431
38. Arivazhagan P, Ramanathan K, Panneerselvam C. Effect of DL– α –lipoic acid on mitochondrial enzymes in aged rats. *Chem Biol Interact*. 2001; 138(2): 189–98. PMID: 11672700. DOI: 10.1016/s0009-2797(01)00268-x
39. Di Sotto A, Locatelli M, Maccone A, Toniolo C, Cesa S, Carradori S, et al. Hypoglycemic, Antiglycation, and Cytoprotective Properties of a Phenol–Rich Extract From Waste Peel of *Punica granatum* L. var. Dente di Cavallo DC2. *Molecules*. 2019 Aug 27; 24(17): 3103. DOI: 10.3390/molecules24173103
40. Belovol AN, Knyazkova II. Alfa–lipoevaya kislota: ot farmakologicheskikh svoystv k klinicheskomu primeneniyu. *Liki Ukrayini*. 2015; 7(193): 4–9. [Russian]
41. Yonei Y, Miyazaki R, Takahashi Y, Takahashi H, Nomoto K, Yagi M, et al. Anti–glycation effect of mixed herbal extract in individuals with pre–diabetes mellitus: a double–blind, placebo–controlled, parallel group study. *J Anti–Aging Med*. 2010; 7(5): 26–35. doi.org/10.3793/jaam.7.26
42. Gkogkolou P, Böhm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol*. 2012; 4(3): 259–70. PMID: 23467327. PMID: PMC3583887. DOI: 10.4161/derm.22028
43. Mendoza–Núñez VM, Arista–Ugalde TL, Rosado–Pérez J, Ruiz–Ramos M, Santiago–Osorio E. Hypoglycemic and antioxidant effect of Tai chi exercise training in older adults with metabolic syndrome. *Clin Interv Aging*. 2018 Apr 3; 13: 523–31. PMID: 29662308. PMID: PMC5892965. DOI: 10.2147/CIA.S157584

УДК 612.67: 159.922.63: 159.944.4

АНТИГЛИКАЦИОННЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ СТАРЕНИЯ

Боярская З. А.

Резюме. В статье изложены обзорные данные о современных теориях старения, которое является сложным процессом, происходящим под влиянием эндогенных и экзогенных факторов. Среди внешних факторов старения кожи, безусловно, наибольшее влияние имеют ультрафиолетовое излучение, воздействие ксенобиотиков и нерациональное питание. Особое внимание уделяется рассмотрению современных биомаркеров старения кожи, которые позволяют установить тип старения кожи, ведущие механизмы старения кожи и подобрать адекватную стратегию профилактики старения кожи. На сегодняшний день рассматривают и активно изучают такие биомаркеры старения, как активные формы кислорода, нарушение функций митохондрий, снижение активности антиоксидантных механизмов защиты (за счет свободнорадикальных процессов), повреждения ДНК (за счет воздействия ультрафиолетового облучения), укорочение теломер и снижение активности теломераз (за счет хроностарения) и возможностей увеличения их активности.

Особое внимание уделяется процессам гликации, ее механизмам и роли конечных продуктов гликации в развитии оксидативного и гликационного стресса. Выделяется два направления: поиск веществ, которые ингибируют образование конечных продуктов гликации, и поиск веществ, которые нарушают структуру конечных продуктов гликации. Дана характеристика веществ, активно исследуются в наше время и имеют антигликационный влияние (аминогуанидин, тиамин, пиридоксимин, метморфин, карнозин, α –липоевая кислота, экстракты растений).

Целью данной работы стали определение основных взглядов на механизмы старения и анализ веществ, которые снижают гликацию белков по данным литературных источников.

В статье доказано, что на основе теории гликации, как одной из современных теорий старения кожи, количество конечных продуктов гликации накапливается в коже, что приводит к развитию гликационного и оксидативного стресса и необратимым изменениям в структуре коллагена и других белков кожи. Однако, употребление веществ, которые снижают гликации и обладают антиоксидантными свойствами, является важной составляющей программ профилактики старения кожи и коррекции видимых признаков старения кожи, и обуславливает актуальность данной обзорной статьи.

Ключевые слова: старение, гликация, гликационный стресс, оксидативный стресс, антигликаны.

UDC 612.67: 159.922.63: 159.944.4

Anti-Glycation Aging Prevention Strategies

Boiarska Z.

Abstract. The article provides overview data on modern theories of aging. Aging is a complex process that occurs under the influence of endogenous and exogenous factors. Among the external factors of skin aging, ultraviolet radiation, xenobiotic effects and poor nutrition have the greatest influence. Particular attention is paid to the consideration of modern biomarkers of skin aging, which allows establishing the type of skin aging, the leading mechanisms of skin aging, and to select an adequate strategy for the prevention of skin aging. Today, biomarkers of aging, such as reactive oxygen species, mitochondrial dysfunction, decreased activity of antioxidant defense mechanisms (due to free radical processes), DNA damage (due to ultraviolet radiation), telomere shortening, and decreased telomerase activity (due to chronic aging) and the possibility of increasing their activity.

Particular attention is paid to glycation processes, its mechanisms and the role of glycation end products in the development of oxidative and glycation stress. Two directions are distinguished: the search for substances that inhibit the formation of end glycation products, and the search for substances that disrupt the structure of final glycation products. The characteristics of substances are given, they are actively studied in our time and have anti-glycation effects (aminoguanidine, thiamine, pyridoximine, metmorphine, carnosine, α -lipoic acid, plant extracts).

The purpose of this work was to determine the main views on the mechanisms of aging and analysis of substances that reduce the glycation of proteins according to literature.

Conclusion. The article proved that, based on the theory of glycation, as one of the modern theories of skin aging, the amount of final glycation products accumulates in the skin, which leads to the development of glycation and oxidative stress and irreversible changes in the structure of collagen and other skin proteins. However, the use of substances that reduce glycation and have antioxidant properties is an important component of programs for the prevention of skin aging and the correction of visible signs of skin aging, and determines the relevance of this review article.

Keywords: aging, glycation, glyxic stress, oxidative stress, antiglycants.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 24.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування