

Гипергликемия в фокусе профилактики возрастных изменений кожи

Н.В. Шперлинг¹, <https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>, shperling2@yandex.ru

А.В. Чаплыгин^{2,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-8509-1751>, av-chapl@yandex.ru

Н.В. Чаплыгина³, nataly0109@yandex.ru

¹ Университет «Реавиз»; 198095, Россия, Санкт-Петербург, ул. Калинина, д. 8, корп. 2а

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Клиника «МедЛегенда»; 197373, Россия, Санкт-Петербург, Комендантский проспект, д. 56

⁴ Санкт-Петербургский медико-социальный институт; 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, д. 72а

Резюме

Нарушения синтеза и метаболизма коллагена лежат в основе патогенеза множества патологических состояний, в т. ч. наследственных (синдром Элерса – Данлоса, несовершенный остеогенез (болезнь «хрустального человека»), синдром Стиклера) и приобретенных (системная склеродермия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, цинга, печеночный фиброз (цирроз), легочный фиброз, кардиофиброз, почечный фиброз, келоидные (гипертрофические) рубцы, остеоартрит, остеопороз, буллезный эпидермолиз, хроно- и фотостарение кожи, онкологические заболевания и др.). Поддержание физиологического баланса процессов синтеза и деградации коллагена – важнейшее условие обеспечения структурной полноценности и функциональной активности соединительной ткани. В обзоре представлены систематизированные данные о роли коллагена в обеспечении структуры и функции тканей организма человека, в частности кожи, а также о коллаген-ассоциированных механизмах старения кожи в норме и при гипергликемических состояниях, сопровождающихся гликированием коллагена. Приведено фармакологическое обоснование применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АргПП-1) для профилактики возрастных изменений кожи. Понимание механизмов гликирования коллагена находится в фокусе антивозрастной медицины и критически важно для разработки стратегий замедления старения кожи. АргПП-1 остаются объектом пристального внимания во всем мире. Представленные данные о положительном влиянии АргПП-1 (Семавик®) на возможность контроля гипергликемии наглядно демонстрируют огромный потенциал указанных лекарственных средств в фокусе профилактики возрастных изменений кожи. Пострегистрационные исследования данной группы препаратов, особенно вновь появляющихся в арсенале лечащего врача, в частности Семавик®, позволят расширить спектр практических подходов к их дифференцированному применению и активному внедрению в клиническую практику.

Ключевые слова: возрастные изменения кожи, коллаген, конечные продукты гликирования, гипергликемия, глюкагоноподобный пептид, старение

Для цитирования: Шперлинг НВ, Чаплыгин АВ, Чаплыгина НВ. Гипергликемия в фокусе профилактики возрастных изменений кожи. *Медицинский совет*. 2025;19(14):184–192. <https://doi.org/10.21518/ms2025-360>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hyperglycemia in the focus of prevention of age-related skin changes

Natalia V. Shperling^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7865-486x>, shperling2@yandex.ru

Alexey V. Chaplygin^{2,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-8509-1751>, av-chapl@yandex.ru

Natalia V. Chaplygina³, nataly0109@yandex.ru

¹ Reaviz University; 8, Bldg. 2a, Kalinin St., St Petersburg, 198095, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

³ MedLegenda Clinic; 56, Komendantskiy Ave., St Petersburg, 197373, Russia

⁴ St Petersburg Medical and Social Institute; 72a, Kondratevskiy Ave., St Petersburg, 195271, Russia

Abstract

Defects in collagen synthesis and metabolism underlie the pathogenesis of various pathological conditions, including hereditary disorders (Ehlers-Danlos syndrome, osteogenesis imperfecta (brittle bone disease), Stickler syndrome) and acquired diseases (systemic scleroderma, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, scurvy, liver fibrosis (cirrhosis), pulmonary fibrosis, cardiac fibrosis, renal fibrosis, keloid (hypertrophic) scars, osteoarthritis, osteoporosis, bullous epidermolysis, chrono- and photoaging of the skin, cancer, etc.). Maintaining the physiological balance between the collagen synthesis and degradation processes is crucial for ensuring the structural integrity and functional activity of connective tissue. The review presents systematic data on the role of collagen in ensuring the structure and function of human body tissues, in particular, skin, as well as on collagen-associated mechanisms of skin aging in the home and in

hyperglycemic conditions accompanied by collagen glycation. The pharmacological justification of the use of glucagon-like peptide-1 (ArGPP-1) receptor agonists for the prevention of age-related skin changes is given. Understanding the mechanisms of collagen glycation is in the focus of anti-aging medicine and is critically important for developing strategies to slow skin aging. ArGPP-1 remains the object of close attention all over the world. The presented data on the positive effect of ArGPP-1 (Semavik®) on the ability to control hyperglycemia clearly demonstrate the enormous potential of these drugs in the prevention of age-related skin changes. Post-marketing studies of this group of drugs, especially newly appearing in the arsenal of the attending physician, in particular, Semavik®, will expand the range of practical approaches to their differentiated use and active implementation in clinical practice.

Keywords: age-related skin changes, collagen, end products of glycation, hyperglycemia, glucagon-like peptide, aging

For citation: Shperling NV, Chaplygin AV, Chaplygina AV. Hyperglycemia in the focus of prevention of age-related skin changes. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):184–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-360>.

Conflict of interest: the authors declares that there is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Коллаген (от греческого kolla – клей, genes – рождающий) – ключевой структурный белок внеклеточного матрикса. Благодаря своим биофизическим и биохимическим свойствам коллаген обеспечивает структурную целостность и механические свойства кожи, сосудов, хрящей, костей и других органов [1–5].

Нарушения метаболизма коллагена (синтез, созревание, деградация) лежат в основе патогенеза множества заболеваний [6–9], в т. ч. наследственных (синдром Элерса – Данлоса, несовершенный остеогенез (болезнь «хрустального человека»), синдром Стиклера) и приобретенных (системная склеродермия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, цинга, печеночный фиброз (цирроз), легочный фиброз, кардиофиброз, почечный фиброз, келоидные (гипертрофические) рубцы, остеоартрит, остеопороз, буллезный эпидермолиз, хроно- и фотостарение кожи, онкологические заболевания и др.).

Неферментативное гликирование при гипергликемических состояниях – один из типовых вариантов нарушения метаболизма коллагена, приводящих к образованию необратимых поперечных сшивок и нарушению функции коллагена [10, 11].

Поддержание физиологического баланса процессов синтеза и деградации коллагена – важнейшее условие обеспечения структурной полноценности и функциональной активности соединительной ткани. Понимание специфических нарушений метаболизма коллагена при заболеваниях имеет важное значение для диагностики, прогноза и разработки таргетной терапии в формате профилактики возрастных изменений кожи.

Обобщение этих сведений явилось целью данного обзора.

МЕТАБОЛИЗМ КОЛЛАГЕНА В НОРМЕ

В норме коллаген постоянно синтезируется клетками соединительной ткани (фибробластами, остеобластами, хондробластами, гладкомышечными клетками, эндотелиоцитами и др.) и разрушается. Состояние коллагеновых фибрилл, интенсивность биосинтеза фибробластов зависят

от многих факторов: наследственных, гормональных, факторов роста и др. [12–14].

Синтез коллагена (коллагеногенез) – сложный многостадийный процесс. Он начинается внутри клеток (в основном фибробластов) с образования проколлагена, который подвергается важным модификациям, включая гидроксирование пролина и лизина (требует витамина С). Созревание коллагена (процессинг) – сложный многоступенчатый процесс, который включает два этапа: внутриклеточный (посттрансляционная модификация полипептидных цепей препроколлагена) и внеклеточный (образуются зрелые коллагеновые волокна). Затем проколлаген секретируется во внеклеточное пространство, где специальные ферменты отщепляют концевые пептиды, формируя молекулы тропоколлагена. Эти молекулы самопроизвольно агрегируют, образуя фибриллы и волокна. На синтез коллагена влияют многие факторы, процесс должен быть обеспечен достаточным количеством витаминов и минеральных элементов, при этом зависит от баланса между его стимуляцией и деградацией, главным образом, ферментами матриксных металлопротеиназ (ММП) [15–17].

Выделено 28 типов коллагена, объединенных в суперсемейство коллагеновых белков, благодаря присутствию в их макромолекуле протяженных трехспиральных («коллагеновых») доменов. Каждая молекула коллагена включает 3 компонентных α -цепи. Всего в организме человека синтезируется более 40 различных α -цепей, каждая из которых кодируется отдельным геном. В разных тканях экспрессируются различные комбинации этих генов. Суперсемейство коллагеновых белков, в зависимости от их макромолекул, структуры, формирующихся из них надмолекулярных образований, свойств и функций, подразделяется на 2 семейства: волокнообразующие (фибриллярные) и необразующие волокна (нефибриллярные коллагены). Семейство фибриллярных коллагенов включает 5 типов – коллагены 1–3-го, 5-го и 11-го типов, нефибриллярные – остальные 23 типа. Разные типы коллагена отличаются по аминокислотной последовательности молекулы тропоколлагена и посттрансляционным модификациям (по степени гидроксирования и гликозирования пролина и лизина) и распределением в органах. В коже, костях, хрящах и сухожилиях содержится коллаген I типа,

на долю которого приходится 90% всего коллагена организма. Основным структурным белком базальных мембран (БМ), в т. ч. БМ почечных клубочков, является коллаген IV типа [18–20].

Основные типы коллагена, представленные в коже, это фибриллярные коллагены I, III, V типов, имеющие корзиночновидные переплетения в коже. При этом коллагены I и III типов относятся к подсемейству интерстициальных коллагенов. Другие типы коллагеновых волокон представлены в меньших количествах. Фибриллы обеспечивают возможность для прикрепления к различным макромолекулам (протеогликианы, фибронектин, интегрины и др.) [21].

На протяжении жизни соотношение уровней коллагенов 1-го и 3-го типов меняется: волокна коллагена 3-го типа доминируют в эмбриональном и раннем постнатальном периодах. Со временем начинает преобладать продукция коллагена 1-го типа; у взрослого человека соотношение коллагенов 1-го и 3-го типов достигает 6:1 [19–22].

Волокна коллагена, кроме белковой составляющей, содержат гликозаминогликаны (главным образом хондроитин сульфат), гликопротеины и неколлагеновые белки. Сформированные вне клетки фибриллы и волокна претерпевают дальнейшие изменения, связанные с созданием межмолекулярных связей, стабилизирующих морфологическую структуру. Архитектоника коллагеновых волокон определяет структуру и механические свойства различных типов соединительной ткани [23].

В рубцах (нормотрофических, гипертрофических и келоидных) отмечается параллельное расположение волокон коллагена [24], причем для келоидных рубцов характерны наиболее толстые волокна [25].

Коллагеновые волокна связаны с клеточными элементами, в частности фибробластами, во многом определяя их фенотип («спящий» или «активный»). В целом коллагеновые волокна регулируют пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз клеток через предоставление клеткам топографических, биохимических и механических сигналов [15; 26, с. 41–81; 27; 28].

Дегградация коллагена (коллагенолиз) – не менее важный процесс, чем его синтез. Период полураспада разных типов коллагена колеблется от нескольких дней до года.

Дегградацию коллагена рассматривают как двухступенчатый процесс [15, 29, 30]. На 1-й стадии происходит ферментативное фрагментирование волокон и фибрилл коллагена под воздействием коллагеназ группы матриксных металлопротеиназ (ММП), в частности ММП-1, -8, -13, -14, -18. В тканях имеются ингибиторы этих ферментов (тканевые ингибиторы ММП – ТИММП), обеспечивающие регуляцию интенсивности катаболических процессов. На 2-й стадии дегградация коллагена продолжается внутри- и внеклеточными путями. Трехцепочечные фрагменты денатурированного коллагена фагоцитируются макрофагами и фиброкластами и подвергаются протеолизу лизосомальными протеазами до олигопептидов и аминокислот.

Аминокислоты и пептиды могут подвергаться дальнейшему катаболизму, а могут высвобождаться во внеклеточную среду, где становятся сигналом для активизации синтеза коллагена [19].

МЕТАБОЛИЗМ КОЛЛАГЕНА НА ФОНЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Важным аспектом поддержания структурной целостности соединительной ткани, в частности кожи, является постоянное обновление волокон коллагена. Соединительная ткань непрерывно обновляется, подвергается перестройке в ответ на нагрузку и повреждение.

В среднем физиологический процесс обновления коллагеновых волокон кожи занимает 40–60 дней [31–33].

Период полураспада разных типов коллагена колеблется от нескольких дней до года. В молодом человеческом организме полный цикл распада и синтеза коллагеновых волокон длится около месяца, и обмен коллагена доходит до 6 кг в год. С возрастом показатели меняются: после 30 лет процессы распада начинают преобладать над синтезом, и количество коллагена в кожных покровах постепенно снижается. Качество волокон ухудшается, они становятся хрупкими, накапливается фрагментированный коллаген [15].

Старение кожи происходит в соответствии с общими закономерностями возрастной инволюции (биологическое или хронологическое старение), а также под действием факторов внешней среды, в частности ультрафиолетового излучения, факторов химической и механической природы (негенетическое старение). Развивается атрофия и дезорганизация структурных компонентов внеклеточного матрикса, в основном за счет нарушения метаболизма коллагена, которое сопровождается увеличением синтеза коллагена III фибробластами при уменьшении синтеза коллагена I, IV и VII типов, прогрессирующей фрагментацией существующих коллагеновых волокон протеазами (ММП-1, -2, -9), уменьшением крепящих фибрилл и ослаблением связи между дермой и эпидермисом, сглаживанием границы дермально-эпидермального соединения, выраженной атрофией дермы (уменьшение объема ткани, обеднение клеточного пула), потерей эластичности. В целом глубокие изменения гомеостаза коллагена характеризуются снижением уровня полноценных коллагеновых волокон, накоплением фрагментированного коллагена, изменениями содержания и структуры компонентов основного вещества дермы, что является одной из причин формирования морщин [5, 8, 34–38].

Известны два механизма модификации коллагена, играющие важную роль в процессе старения. Первый включает ферментативный лизино-альдегидный кросс-линк. По мере старения из двухвалентных кросслинков формируются трехвалентные кросслинки. Наблюдаются изменения свойств коллагеновых агрегатов с повышением их жесткости и устойчивости к действию протеолитических ферментов [39].

Второй механизм – неферментативное гликирование, происходящее в результате спонтанной реакции сахаров (особенно глюкозы) с аминокислотными группами коллагена, ведущей к образованию необратимых поперечных сшивок без участия ферментов [10].

Неферментативное гликирование коллагена – частный случай гликирования биомолекул. Этот процесс является классической ковалентной реакцией, в которой

посредством N-гликозидного связывания образуется сахар-протеиновый комплекс через серию химических реакций Майяра между аминокислотами и сахарами [40].

Эти реакции протекают в течение нескольких часов, когда ранее образованное лабильное основание Шиффа перегруппировывается в более стабильный продукт Амадори [41].

Формирование КПГ из продукта Амадори происходит крайне медленно – итоговая трансформация завершается в течение многих месяцев, и даже лет [42].

Продукты ранней стадии гликирования Амадори-модифицированные белки могут подвергаться дальнейшим реакциям, включающим образование дикарбонильных интермедиатов, таких как 3-дезоксиглюкозон (3-ДГ), глиоксаль, метилглиоксаль, приводящим к увеличению необратимых продуктов. Эти реактивные промежуточные продукты вызывают сшивку гликированного белка через -SH и -NH₂ группы с соседними белками или в доменах того же самого белка и образуют необратимые конечные продукты гликирования (КПГ, AGE – Advanced glycation end-products) [43].

В белках гликируются, как правило, остатки лизина и аргинина. Поэтому одним из наиболее распространенных КПГ является N(6)-карбоксиметиллизин [44].

КПГ остаются тесно связаны с белками и образуют внутри- и межмолекулярные перекрестные сшивки с соседними белками [45].

Гликирование происходит во всех тканях и биологических жидкостях организма человека: даже в нормальных физиологических условиях от 1 до 5% белков содержат КПГ-модифицированные участки. Такие белки распознаются убиквитин-протеасомной системой и подвергаются протеолизу с образованием гликированных пептидов и модифицированных аминокислот. Деградация внутриклеточных КПГ-модифицированных белков может происходить также под действием лизосомальных ферментов, а внеклеточных – под действием матриксных металлопротеиназ. Продукты гидролиза поступают в кровь и экскретируются в основном с мочой. При нарушении их выведения увеличивается содержание КПГ в крови и разных тканях, в т. ч. в сердечной мышце и в паренхиме почек, выполняя этиологическую роль в сосудистых осложнениях сахарного диабета, сердечно-сосудистых и других заболеваниях, а также старения [46–49].

У больных сахарным диабетом и другими формами гипергликемии скорость накопления КПГ и степень перекрестного связывания белка ускоряются из-за воздействия повышенной концентрации глюкозы [50].

Метаболизм КПГ не ограничивается их образованием и выведением. Клетки многих типов экспрессируют специфические рецепторы КПГ – RAGE (receptors for advanced glycated end products). RAGE относятся к суперсемейству иммуноглобулиновых белков, поэтому их взаимодействие с КПГ запускает экспрессию провоспалительных генов и активирует в клетках сигнальные системы, ответственные за иммунные и воспалительные реакции, апоптоз, пролиферацию и клеточную миграцию [51–53].

Кроме описанных выше, обнаружены еще несколько типов КПГ-связывающих рецепторов, обозначаемых как

AGER, среди которых особое место занимает комплекс AGE-R3/galectin-3. Комплекс в составе AGE-R3/galectin-3 с RAGE принимает участие в дифференцировке гладкомышечных клеток сосудов и развитии атеросклеротических изменений сосудистого эндотелия [54].

КПГ-связывающие рецепторы присутствуют на поверхности клеток практически всех тканей: в небольших количествах найдены в клетках мышц, сердца, печени, мозга, легких, почек, тимуса и панкреатической железы, обнаружены на плазматических мембранах макрофагов и адипоцитов, растворимые формы присутствуют в крови и интерстициальной жидкости. Связывание КПГ с рецепторами не только приводит к их деградации, но и вызывает включение разных механизмов внутриклеточной сигнализации, регулирующих транскрипцию генов цитокинов, хемокинов и их рецепторов, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ, а также пролиферацию, дифференцировку, выживание и миграцию клеток, фагоцитоз и аутофагию. Следует подчеркнуть, что активируемые сигнальные пути и последствия взаимодействия КПГ с RAGE зависят от типа клетки, идентичности и локальной концентрации их лигандов, поэтому патологические эффекты КПГ следует рассматривать в контексте их специфического воздействия на определенные клетки и ткани [55, 56].

Учитывая значимость коллагена для строения и функции организма, необратимость реакций гликирования и патогенетическую роль КПГ, гликирование коллагена играет большую роль при старении.

Исследования *in vitro* показали, что коллаген в среде с высокой концентрацией глюкозы становится поперечно сшитым, что свидетельствует о неферментативной модификации коллагена в результате реакции Майяра [57–59].

В экспериментах с культурой фибробластов при введении КПГ установлено их непосредственное влияние на клетки: угнетение пролиферации, возникновение апоптоза, усиление экспрессии MMP-9, угнетение экспрессии генов, кодирующих коллаген, фибронектин и кадгерин [26].

Гипергликемия и индуцированное гипергликемией неферментативное гликирование белков являются пусковым фактором в активации синтеза коллагена при сахарном диабете [11, 38, 60, 61].

В целом можно заключить, что модификация коллагена при различных патологических состояниях, в т. ч. в условиях гипергликемии, протекает по патологическим порочным кругам: 1 – нарушение состояния межклеточного матрикса ведет к снижению синтетической активности фибробластов и еще большему нарушению структуры межклеточного матрикса; 2 – утолщение коллагеновых волокон (при патологическом фиброзе) ведет к дифференцировке фибробластов в α-гладкомышечные актин-позитивные сократительные миофибробласты, приводящие к еще большей выраженности патологического фиброза; 3 – гипергликемия и индуцированное гипергликемией неферментативное гликирование белков активирует синтез коллагена, который ухудшает физико-химическое состояние и биохимическую активность матрикса тканей, способствуя прогрессированию патологии.

ПРОФИЛАКТИКА ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ В РАМКАХ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ АГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

Учитывая значимость вышеуказанных основных звеньев патогенеза, одним из направлений профилактики возрастных изменений кожи является коррекция гипергликемии.

Препараты группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются одной из наиболее современных опций для контроля гликемии при сахарном диабете 2-го типа (СД 2-го типа), преддиабете, ожирении, инсулинорезистентности [62, 63].

ГПП-1 – пептид, синтезируемый в желудочно-кишечном тракте человека, вносит значимый вклад в контроль постпрандиальной гликемии за счет стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина, секреторируется L-клетками эпителия дистальных отделов кишечника в ответ на прием пищи, особенно глюкозы, других углеводов и жиров [64].

Реализация эффектов ГПП-1 опосредована трансмембранными рецепторами ГПП-1, связанными с G-белком. Активация рецептора ГПП-1 стимулирует внутриклеточный сигнальный каскад аденилатциклаза-циклической АМФ-киназы А, в результате чего реализуется большинство эффектов ГПП-1. Основным эффектом ГПП-1 является стимуляция секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, которая зависит от уровня глюкозы в крови, так что при нормогликемии пептид оказывает минимальный эффект. Повышение уровня глюкозы в плазме увеличивает поглощение глюкозы бета-клетками, что приводит к закрытию калиевых каналов, деполяризации бета-клетки и открытию потенциалзависимых кальциевых каналов. Последующий приток кальция в бета-клетку вызывает секрецию инсулина. При активации под действием ГПП-1 протеинкиназа А дополнительно ингибирует калиевые каналы, продлевая деполяризацию клетки и увеличивая секрецию инсулина [65].

У здоровых людей ГПП-1 усиливает высвобождение инсулина и подавляет секрецию глюкагона в ответ на поступление питательных веществ, а также замедляет опорожнение желудка и повышает чувство насыщения [66].

ГПП-1 способствует транскрипции и синтезу инсулина в бета-клетках, в результате чего увеличивается количество инсулина, доступного для стимулируемой глюкозой секреции даже при отсутствии ГПП-1 [64].

В альфа-клетках поджелудочной железы ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона, который поддерживает или повышает уровень глюкозы в плазме натощак и после приема пищи за счет усиления распада гликогена и увеличения синтеза глюкозы из аминокислот в печени [67].

ГПП-1 замедляет скорость опорожнения желудка за счет пролонгированной стимуляции механо- и хеморецепторов, сенсорных нейронов, расположенных в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, что усиливает чувство насыщения и уменьшает объем съеденной пищи [68].

Доказано наличие прямого влияния ГПП-1 на центральную нервную систему, о чем свидетельствует присутствие рецепторов к ГПП-1 в центрах гипоталамуса, которые

регулируют чувство насыщения, а также синтез ГПП-1 в стволе головного мозга. В итоге ГПП-1 способствует уменьшению колебаний постпрандиальной гликемии [65, 69].

Учитывая значимую роль ГПП-1 в регуляции гликемии [70–73], одним из направлений решения проблемы гипергликемических состояний явилась разработка синтетических аналогов ГПП-1. Из-за короткого периода полувыведения нативного ГПП-1 для лечения СД 2-го типа было разработано несколько агонистов рецепторов ГПП-1 (АрГПП-1) с более длительным периодом полувыведения.

В зависимости от продолжительности действия АрГПП-1 могут быть классифицированы как препараты короткого (в РФ зарегистрированы эксенатид, ликсисенатид) или длительного действия (лираглутид, семаглутид, дулаглутид, эксенатид пролонгированного действия). Эти соединения различаются по химической структуре, фармакокинетике и размеру, что приводит к разным клиническим эффектам в отношении гипергликемии и снижения массы тела.

Так, АрГПП-1 короткого или длительного действия в равной степени способствуют снижению массы тела. В свою очередь, АрГПП-1 короткого действия снижают в большей степени постпрандиальную (после приема пищи) гликемию, а АрГПП-1 длительного действия преимущественно снижают концентрацию глюкозы в плазме крови натощак [66, 74].

Важно, что глюкокорректирующее действие АрГПП-1 проявляется лишь в условиях гипергликемии (вследствие глюкозозависимой секреции инсулина и подавления синтеза глюкагона), что уменьшает риск эпизодов гипогликемии [75].

Лекарственные средства из данной группы понижают уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 1–1,5% [76].

Некоторые АрГПП-1 (лираглутид и семаглутид) положительно влияют на состояние сердечно-сосудистой системы при СД 2-го типа [66].

Данные эффекты демонстрируются в позитивных проявлениях течения сердечно-сосудистых заболеваний по вариантам влияния на эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс (улучшение микроциркуляции, увеличение синтеза оксида азота, подавление окисления липопротеидов низкой плотности; антиатеросклеротическое действие (уменьшение размеров атеросклеротических бляшек, торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов)) [77].

В основе положительных эффектов применения АрГПП-1 рассматривается снижение в крови концентрации общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и увеличение концентрации липопротеидов высокой плотности [78].

Высокая фармакологическая активность и доказанные дозозависимые эффекты препаратов АрГПП-1 при СД 2-го типа оказались в центре внимания при разработке методов лечения других глюкозо-ассоциированных состояний, вызванных образом жизни, таких как ожирение, преддиабет и заболевания печени [66].

В свою очередь, наличие особенностей клинико-фармакологических эффектов разных АрГПП-1 обуславливает

необходимость тщательного анализа каждого нового препарата данной фармакологической группы, появляющегося в арсенале лечащего врача. В формате этой задачи представляет интерес актуализация информации о препарате Семавик®, зарегистрированном в России в 2024 г. (рег. №: ЛП-(008022)-(ПГ-РУ) от 09.12.2024 г.).

Ниже представлена общая характеристика препарата¹.

Семавик® (семаглутид), раствор для подкожного введения 1,34 мг/1 мл: шприц-ручка 3 мл (0,25 мг/0,5 мг/1 мг/1 доза) (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) – агонист ГПП-1. Фармакологическая группа – гипогликемические синтетические и другие средства. Состав препарата: активное вещество (семаглутид), вспомогательные вещества (динатрия гидрофосфата дигидрат, пропиленгликоль, фенол, хлористоводородная кислота, разведенная 10% и/или натрия гидроксида раствор 10% для коррекции pH до 7,4). По содержанию активного вещества Семавик® является полным аналогом импортного препарата Оземпик® (раствор для подкожного введения 1,34 мг/1 мл: картридж в шприц-ручке 1,5 мл (0,25 мг/доза или 0,5 мг/доза) и 3 мл (1 мг/доза), рег. №: ЛП-005726 от 15.08.2019 г.) («NOVO NORDISK», Дания).

Фармакологическая активность Семавик® определена его активным компонентом – семаглутидом. Данное вещество – аналог ГПП-1, имеющее 94% гомологичности с человеческим ГПП-1. Фармакологическое действие – гипогликемическое, регулирующее пищевое поведение (снижающее аппетит и массу тела). Основным механизмом, обуславливающим длительный $T_{1/2}$, снижение почечного клиренса и защиту от метаболической деградации, является связывание семаглутида с альбумином ($\geq 99\%$), чему способствует модификация лизина в положении 26 гидрофильным спейсером и жирной дикислотой C18. Кроме того, семаглутид модифицирован в положении 8 для обеспечения стабилизации против деградации ферментом дипептидилпептидазой-4 (или CD26) – мембранным ферментом, гидролизующим пептидную связь с C-конца пролина. Молекулярная масса составляет 4113,58 г/моль. Семаглутид селективно связывается с рецептором ГПП-1, являющимся мишенью для нативного ГПП-1, и активирует его. Семаглутид снижает концентрацию глюкозы натощак и после приема пищи по механизму стимуляции секреции инсулина и снижения секреции глюкагона. Оба процесса зависят от уровня глюкозы: при высоком уровне стимулируется секреция инсулина и подавляется секреция глюкагона. Семаглутид вызывает задержку опорожнения желудка в ранней постпрандиальной фазе, тем самым снижая скорость поступления глюкозы в кровоток после приема пищи. Абсолютная биодоступность семаглутида после подкожного введения в область живота, бедра или плеча составляет 89%, при этом C_{\max} достигается через 1–3 дня после введения дозы. Абсолютная биодоступность семаглутида после перорального приема составляет 0,4–1%, при этом C_{\max} достигается через 1 ч после приема, стабильная концентрация в крови достигается через 4–5 нед. приема. Основными

метаболическими реакциями являются протеолитическое расщепление пептидного остова и последовательное бета-окисление боковой цепи жирной кислоты семаглутида. Продукты метаболизма семаглутида выводятся из организма через почки и желудочно-кишечный тракт. Около 3% дозы препарата выводится с мочой в виде неизмененного семаглутида.

Возможность выбора при минимальной кратности приема препарата (подкожно – 1 раз в неделю) существенно повышает комплаентность лечения, что обеспечивает соблюдение пациентом предписанного режима приема препарата, выполнение рекомендаций врача по образу жизни, питанию и другим аспектам терапии [79].

Применение семаглутида сопровождается низким риском развития гипогликемии. В клинической программе SUSTAIN доля больных с тяжелыми или подтвержденными измерением ($< 3,1$ ммоль/л) гипогликемиями при лечении семаглутидом не отличалась от этого показателя в группах плацебо, ситаглиптина, эксенатида, дулаглутида и канаглифлозина [80].

Семаглутид подавляет аппетит за счет снижения чувства голода и увеличения чувства насыщения, благодаря чему уменьшается количество однократно принятой пищи (до 700 ккал) и в последующем – количество висцерального жира (по данным КТ) и масса тела. Притом эти эффекты не влияют на общую эмоциональную удовлетворенность от приема пищи [81–83].

Таким образом, применение препарата группы АрГПП-1 Семавик® на основе семаглутида является эффективным методом коррекции глюкозо-ассоциированных состояний, вызванных образом жизни, таких как СД 2-го типа, ожирение, преддиабет и заболевания печени, что в рамках патогенеза необходимо для замедления возрастных изменений кожи.

Вместе с тем важно помнить, что существуют альтернативные механизмы образования КПП, такие как активация окисления липидов и нуклеотидов в ходе метаболизма кетоновых тел, при распаде треонина и глицина [84].

Эти механизмы реализуются в процессе синтеза и накопления при физиологическом старении организма [85], воспалении и нефропатии [86], атеросклерозе [87], нейродегенеративных [88] и других заболеваниях.

В связи с этим применение АрГПП-1 должно рассматриваться как элемент комплексной терапии основного заболевания в режиме совместного приема с препаратами для снижения накопления AGE-продуктов [89], препаратов-ингибиторов гликации (например, кверцетин) [90] или разрушителей поперечных сшивок гликированных белков [91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гликирование и накопление КПП в коллагене нарушает структуру и функцию коллагена, делая ткани жесткими, хрупкими и менее эластичными, что является ключевым механизмом старения кожи, сосудов, суставов.

Понимание механизмов гликирования коллагена находится в фокусе антивозрастной медицины и критически важно для разработки стратегий замедления старения

¹ Видаль. Справочник лекарственных средств. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/semavik>.

кожи. АрГПП-1 остаются объектом пристального внимания во всем мире. Представленные данные о положительном влиянии арГПП-1 на возможность контроля гипергликемии наглядно демонстрируют огромный потенциал указанных лекарственных средств в фокусе профилактики возрастных изменений кожи. Пострегистрационные исследования данной группы препаратов, особенно вновь

появляющихся в арсенале лечащего врача, в частности Семавик®, позволят расширить спектр практических подходов к их дифференцированному применению и активному внедрению в клиническую практику.



Поступила / Received 16.05.2025

Поступила после рецензирования / Reviewed 10.06.2025

Принята в печать / Accepted 10.08.2025

Список литературы / References

- Pawlaczyk M, Lelekiewicz M, Wiczkowski M. Age-dependent biomechanical properties of the skin. *Poster Der Alergol.* 2013;30(5):302–306. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.38359>.
- Solano F. Metabolism and Functions of Amino Acids in the Skin. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1265:187–199. https://doi.org/10.1007/978-3-030-45328-2_11.
- Борзык ОБ, Шнайдер НА, Карпова ЕИ, Петрова ММ, Демина ОМ, Насырова РФ. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2021;16(4):443–450. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16108>.
- Борзык ОБ, Шнайдер НА, Карпова ЕИ, Петрова ММ, Демина ОМ, Насырова РФ. Collagen synthesis in the skin, its functional and structural features. *Medical News of North Caucasus.* 2021;16(4):443–450. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16108>.
- Mienaltowski MJ, Gonzales NL, Beall JM, Pechanec MY. Basic Structure, Physiology, and Biochemistry of Connective Tissues and Extracellular Matrix Collagens. In: Halper J (ed.) *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1348.* Springer, Cham; 2021, pp. 5–43. https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9_2.
- Seo BR, Chen X, Ling L, Song YH, Shimpi AA, Choi S et al. Collagen microarchitecture mechanically controls myofibroblast differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(21):11387–11398. <https://doi.org/10.1073/pnas.1919394117>.
- Fisher G. The pathophysiology of photoaging of the skin. *Cutis.* 2005;75(2):5–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15773537>.
- Parvez S, Kang M, Chung HS, Cho C, Hong MC, Shin MK, Bae H. Survey and mechanism of skin depigmenting and lightening agents. *Phytother Res.* 2006;20(11):921–934. <https://doi.org/10.1002/ptr.1954>.
- Cheng W, Yan-hua R, Fang-gang N, Guo-an Z. The content and ratio of type I and III collagen in skin differ with age and injury. *African J Biotechnol.* 2011;10(13):2524–2529.
- Lu Y, Zhang S, Wang Y, Ren X, Han J. Molecular mechanisms and clinical manifestations of rare genetic disorders associated with type I collagen. *Intractable Rare Dis Res.* 2019;8(2):98–107. <https://doi.org/10.5582/irdr.2019.01064>.
- McCarthy AD, Etcheverry SB, Bruzzone L, Lettieri G, Barrio DA, Cortizo AM. Non-enzymatic glycosylation of a type I collagen matrix: effects on osteoblastic development and oxidative stress. *BMC Cell Biol.* 2001;2:16. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-2-16>.
- Roy B, Yuan L, Lee Y, Bharti A, Mitra A, Shivashankar GV. Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(19):10131–10141. <https://doi.org/10.1073/pnas.1911497117>.
- Кадурина ТИ. *Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация.* СПб.: Невский диалект; 2000. 270 с.
- Zeng F, Harris RC. Epidermal growth factor, from gene organization to bedside. *Semin Cell Dev Biol.* 2014;28:2–11. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.01.011>.
- Целуйко СС, Малюк ЕА, Корнеева ЛС, Красавина НР. Морфофункциональная характеристика дермы кожи и ее изменения при старении (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2016;1(60):111–116. <https://doi.org/10.12737/20130>.
- Tseluiko SS, Malyuk EA, Korneeva LS, Krasavina NP. Morphofunctional parameters of skin dermis and its changes during aging (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2016;1(60):111–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.12737/20130>.
- Потекина ЮП. Структура и функции коллагена. *Российский остеопатический журнал.* 2016;(1-2):87–99. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>.
- Potekhina Yu.P. Collagen Structure and Function. *Russian Osteopathic Journal.* 2016;(1-2):87–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>.
- Merl-Pham J, Basak T, Knüppel L, Ramanujam D, Athanason M, Behr J et al. Quantitative proteomic profiling of extracellular matrix and site-specific collagen post-translational modifications in an in vitro model of lung fibrosis. *Matrix Biol Plus.* 2019;1:100005. <https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2019.04.002>.
- Rajan AM, Ma RC, Kocha KM, Zhang DJ, Huang P. Dual function of perivascular fibroblasts in vascular stabilization in zebrafish. *PLoS Genet.* 2020;16(10):e1008800. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008800>.
- Walters BD, Stegemann JP. Strategies for directing the structure and function of three-dimensional collagen biomaterials across length scales. *Acta Biomater.* 2014;10(4):1488–1501. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.08.038>.
- Капулер О, Сельская Б, Галеева А, Камиллов Ф. Метаболизм коллагеновых волокон на фоне возрастных изменений. *Врач.* 2015;(8):64–69. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-08-16>.
- Kapuler O, Selskaya B, Galeeva A, Kamilov F. Metabolism of collagen fibers in the presence of age-related change. *Vrach.* 2015;(8):64–69. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-08-16>.
- Bella J, Hulmes DJ. Fibrillar Collagens. *Subcell Biochem.* 2017;82:457–490. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0_14.
- Hoop CL, Zhu J, Nunes AM, Case DA, Baum J. Revealing Accessibility of Cryptic Protein Binding Sites within the Functional Collagen Fibril. *Biomolecules.* 2017;7(4):76. <https://doi.org/10.3390/biom7040076>.
- Кубанова АА, Смольяников ВА, Служаева НГ. Старение кожи и возможности коррекции препаратом коллагена. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2007;(5):70–73. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ijxhyn>.
- Kubanova AA, Smolyannikov VA, Sluzhaeva NG. Skin aging and possibility of its correction by collagen preparation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2007;(5):70–73. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ijxhyn>.
- Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Exp Dermatol.* 2021;30(1):146–161. <https://doi.org/10.1111/exd.14121>.
- Avery N, Bailey A. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathol Biol.* 2006;54(7):387–395. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2006.07.005>.
- Verhaegen P, Zuijlen P, Pennings N, Marle J, Niessen F, Horst C, Middelkoop E. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis. *Wound Repair Regen.* 2009;17(5):649–656. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00533.x>.
- Miller E. Chemistry of collagens and their distribution. In: Piez KA, Raddi AH (eds.) *Extracellular matrix.* New York: Elsevier Science; 1984.
- Wahyudi H, Reynolds AA, Li Y, Owen SC, Yu SM. Targeting collagen for diagnostic imaging and therapeutic delivery. *J Control Release.* 2016;240:323–331. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.01.007>.
- Ozcelikkale A, Dutton JC, Grinnell F, Han B. Effects of dynamic matrix remodeling on en masse migration of fibroblasts on collagen matrices. *J R Soc Interface.* 2017;14(135):20170287. <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0287>.
- Chanut-Delalande H, Bonod-Bidaud C, Cogne S, Malbouyres M, Ramirez F, Fichard A, Ruggiero F. Development of a functional skin matrix requires deposition of collagen V heterotrimers. *Mol Cell Biol.* 2004;24(13):6049–6057. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.13.6049-6057.2004>.
- Zhang Y, Tang Y, Quan X, Qiu L, Tian X, Liu Y, Gan L. Preliminary study of the ultrasonic measurement of thickness of skin in children. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2007;23(5):352–355. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18396762>.
- Geesin J, Gordon J, Berg R. Regulation of collagen synthesis in human dermal fibroblasts by the sodium and magnesium salts of ascorbyl-2-phosphate. *Skin Pharmacol.* 1993;6(1):65–71. <https://doi.org/10.1159/000211089>.
- Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligiel SEG, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Decreased Collagen Production in Chronologically Aged Skin. Roles of Age-Dependent Alteration in Fibroblast Function and Defective Mechanical Stimulation. *Am J Pathol.* 2006;168(6):1861–1868. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051302>.
- Прилепская ВН, Назаренко ЕГ. Эстриол в терапии различных гинекологических заболеваний. *Медицинский совет.* 2017;(2):8–13. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-8-13>.
- Прилепская ВН, Назаренко ЕГ. Эстриол в терапии различных гинекологических заболеваний. *Медицинский совет.* 2017;(2):8–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-8-13>.
- Talwar HS, Griffiths CE, Fisher GJ, Hamilton TA, Voorhees JJ. Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin. *J Invest Dermatol.* 1995;105(2):285–290. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12318471>.
- Lahmann C, Bergemann J, Harrison G, Young AR. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet.* 2001;357(9260):935–936. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04220-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04220-3).

36. Mine S, Fortunel NO, Pigeon H, Asselineau D. Aging Alters Functionally Human Dermal Papillary Fibroblasts but Not Reticular Fibroblasts: A New View of Skin Morphogenesis and Aging. *PLoS ONE*. 2008;3(12):e4066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004066>.
37. Robert L. An original approach to ageing: an appreciation of Fritz Verzar's contribution in the light of the last 50 years of gerontological facts and thinking. *Gerontology*. 2006;52(5):268–274. <https://doi.org/10.1159/000094607>.
38. Park S, Jung WH, Pittman M, Chen J, Chen Y. The Effects of Stiffness, Fluid Viscosity, and Geometry of Microenvironment in Homeostasis, Aging, and Diseases: A Brief Review. *J Biomech Eng*. 2020;142(10):100804. <https://doi.org/10.1115/1.4048110>.
39. Mays P, Bishop J, Laurent G. Age-related changes in the proportion of types I and III collagen. *Mech Ageing Dev*. 1988;45(3):203–212. [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(88\)90002-4](https://doi.org/10.1016/0047-6374(88)90002-4).
40. Ансари НА, Рашид З. Неферментативное гликирование белков: от диабета до рака. *Биомедицинская химия*. 2010;56(2):168–178. <https://doi.org/10.18097/PBMC20105602168>.
41. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001;44(2):129–146. <https://doi.org/10.1007/s001250051591>.
42. Vasan S, Foiles P, Founds H. Therapeutic potential of breakers of advanced glycation end product-protein crosslinks. *Arch Biochem Biophys*. 2003;419(1):89–96. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2003.08.016>.
43. Dyer DG, Blackledge JA, Katz BM, Hull CJ, Adikison HD, Thorpe SR et al. The Maillard reaction in vivo. *Z Ernährungswiss*. 1991;30(1):29–45. <https://doi.org/10.1007/BF01910730>.
44. Ansari NA, Ali R. Glycated lysine residues: a marker for non-enzymatic protein glycation in age-related diseases. *Disease Markers*. 2011;30(6):317–324. <https://doi.org/10.3233/DMA-2011-0791>.
45. Титов ВН, Хохлова НВ, Ширяева ЮК. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе. *Клиническая медицина*. 2015;(3):15–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/glyukoza-glikotoksiny-i-produkty-glikirovaniya-proteinov-rol-v-patogeneze>.
46. Glenn JV, Stitt AW. The role of advanced glycation end products in renal ageing and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(10):1109–1116. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.04.016>.
47. Semba RD, Ferrucci L, Sun K, Beck J, Dalal M, Varadhan R et al. Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21(2):182–190. <https://doi.org/10.1007/BF03525227>.
48. Krautwald M, Münch G. Advanced glycation end products as biomarkers and gerontotoxins – A basis to explore methylglyoxal-lowering agents for Alzheimer's disease? *Exp Gerontol*. 2010;45(10):744–751. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.03.001>.
49. Rabbani N, Thornalley PJ. Dicarbonyl stress in cell and tissue dysfunction contributing to ageing and disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;458(2):221–226. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.140>.
50. Гаврилова АО, Северина АС, Шамхалова МШ, Шестакова МВ. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии. *Сахарный диабет*. 2021;24(5):461–469. <https://doi.org/10.14341/DM12784>.
51. Yan HD, Li XZ, Xie JM, Li M. Effects of advanced glycation end products on renal fibrosis and oxidative stress in cultured NRK-49F cells. *Chin Med J*. 2007;120(9):787–793. <https://doi.org/10.1097/00029330-200705010-00010>.
52. Gasparotto J, Girardi CS, Somensi N, Ribeiro CT, Moreira JCF, Michels M et al. Receptor for advanced glycation end products mediates sepsis-triggered amyloid- β accumulation, Tau phosphorylation, and cognitive impairment. *J Biol Chem*. 2018;293(1):226–244. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.786756>.
53. Шевцова АИ, Ткаченко ВА. Конечные продукты гликирования и их рецепторы при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019;17(1):11–16. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-1-11-16>.
54. Menini S, Iacobini C, Ricci C, Fantauzzi CB, Salvi L, Pesce CM et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2013;100(3):472–480. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt206>.
55. Ott C, Jacobs K, Hauke E, Navarrete SA, Grune T, Simm A. Role of advanced glycation end-products in cellular signaling. *Redox Biol*. 2014;9(2):411–429. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.016>.
56. Xue J, Manigrasso M, Scalabrini M, Rai V, Reverdatto S, Burz DS et al. Change in the Molecular Dimension of a RAGE-Ligand Complex Triggers RAGE Signaling. *Structure*. 2016;24(9):1509–1522. <https://doi.org/10.1016/j.str.2016.06.021>.
57. Fu MX, Wells-Knecht KJ, Blackledge JA, Lyons TJ, Thorpe SR, Baynes JW. Glycation, glycoxidation, and cross-linking of collagen by glucose. Kinetics, mechanisms, and inhibition of late stages of the Maillard reaction. *Diabetes*. 1994;43(5):676–683. <https://doi.org/10.2337/diab.43.5.676>.
58. Elgawish A, Glomb M, Friedlander M, Monnier VM. Involvement of hydrogen peroxide in collagen cross-linking by high glucose in vitro and in vivo. *J Biol Chem*. 1996;271(22):12964–12971. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.22.12964>.
59. Ferreira AE, Ponces Freire AM, Voit EO. A quantitative model of the generation of N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in the Maillard reaction between collagen and glucose. *Biochem J*. 2003;376(1):109–121. <https://doi.org/10.1042/BJ20030496>.
60. Бондарь ИА, Климонтов ВВ. Изменения метаболизма коллагена при диабетической нефропатии. *Проблемы эндокринологии*. 2005;51(2):23–28. <https://doi.org/10.14341/probl200551223-28>.
61. Каландия ММ, Токмакова АЮ, Галстян ГР. Роль конечных продуктов гликирования в развитии и прогрессировании диабетической нейроостеоартропатии. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(3):4–9. <https://doi.org/10.14341/probl21778>.
62. Бова АА, Громова ЮМ. Современные возможности и перспективы применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 с позиции кардиолога. *Медицинские новости*. 2021;(7):6–12. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=442/>.
63. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, Mathieu C, Petrie JR, Cosentino F, Buse JB. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):46–52. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30343-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30343-0).
64. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev*. 1999;20(6):876–913. <https://doi.org/10.1210/edrv.20.6.0385>.
65. Graaf C, Donnelly D, Wootten D, Lau J, Sexton PM, Miller LJ et al. Glucagon-like peptide-1 and its class B G protein-coupled receptors: a long march to therapeutic successes. *Pharmacol Rev*. 2016;68(4):954–1013. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011395>.
66. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):390–403. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0016-2>.
67. Cryer PE. Mini-review: Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes. *Endocrinology*. 2012;153(3):1039–1048. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1499>.
68. Hinnen D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Diabetes Spectr*. 2017;30(3):202–210. <https://doi.org/10.2337/ds16-0026>.
69. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes*. 2011;60(5):1561–1565. <https://doi.org/10.2337/db10-0474>.
70. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728–742. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>.
71. DeFronzo RA, Triplitt CL, Abdul-Ghani M, Cersosimo E. Novel agents for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Spectr*. 2014;27(2):100–112. <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.2.100>.
72. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6):211–214. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0566>.
73. Romera I, Cebrián-Cuenca A, Álvarez-Guisasaola F, Gomez-Peralta F, Reviriego J. A review of practical issues on the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2019;10(1):5–19. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0535-9>.
74. Miñambres I, Pérez A. Is there a justification for classifying GLP-1 receptor agonists as basal and prandial? *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:6. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0204-6>.
75. Lyseng-Williamson KA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: their use and differential features. *Clin Drug Investig*. 2019;39(8):805–819. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00826-0>.
76. George C, Byun A, Howard-Thompson A. New injectable agents for the treatment of type 2 diabetes part 2-glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists. *Am J Med*. 2018;131(11):1304–1306. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.05.043>.

77. Аметов АС, Невольникова АО, Тertychnaya EA. Возможности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом типа 2: что нового? *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;28(3):44–53. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13005>.
Ametov AS, Nevolnikova AO, Tertychnaya EA. The advantage of using complex therapy for diabetic polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;28(3):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13005>.
78. Анциферов МБ, Котешкова ОМ. Значение и место аналога глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида в новой парадигме лечения сахарного диабета 2-го типа. *Лечебное дело*. 2018;(2):50–58. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12002>.
Antsiferov MB, Koteschkova OM. The significance and place of the glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in the new paradigm of type 2 diabetes treatment. *Lechebnoe Delo*. 2018;(2):50–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12002>.
79. Nauck MA, Meier JJ. Pioneering oral peptide therapy for patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(7):500–502. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30182-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30182-2).
80. Карпов ЮА, Старостина ЕГ. Семаглутид (Оземпик) с точки зрения эндокринолога и кардиолога: возможности аналогов глюкагоноподобного пептида-1 далеко не исчерпаны. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2019;(4):3–17. Режим доступа: <http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=4&issueid=482&artid=5986>.
Karpov YuA, Starostina EG. Semaglutide (Ozempik) from the point of view of an endocrinologist and cardiologist: the possibilities of analogues of glucagon-like peptide-1 are far from exhausted. *Atmosphere. Cardiology News*. 2019;(4):3–17. (In Russ.) Available at: <http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=4&issueid=482&artid=5986>.
81. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpsted JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1242–1251. <https://doi.org/10.1111/dom.12932>.
82. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an East Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(3):193–206. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00008-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00008-0).
83. Gou Y, Schwartz MW. How should we think about the unprecedented weight loss efficacy of incretin-mimetic drugs? *J Clin Invest*. 2023;133(19):e174597. <https://doi.org/10.1172/JCI174597>.
84. Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radical Research*. 2013;47(1):3–27. <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.815348>.
85. Lingelbach LB, Mitchell AE, Rucker RB, McDonald RB. Accumulation of advanced glycation end-products in aging male Fischer 344 rats during long-term feeding of various dietary carbohydrates. *J Nutr*. 2000;130(5):1247–1255. <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1247>.
86. Petrica L, Vlad A, Gluhovschi G, Gadalean F, Dumitrascu V, Vlad D et al. Glycated peptides are associated with the variability of endothelial dysfunction in the cerebral vessels and the kidney in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):230–237. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.11.014>.
87. Deluyker D, Evens L, Bito V. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs. *Amino Acids*. 2017;49(9):1535–1541. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2464-8>.
88. Li J, Liu D, Sun L, Lu Y, Zhang Z. Advanced glycation end-products and neurodegenerative diseases: mechanisms and perspective. *J Neurol Sci*. 2012;317(1–2):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.02.018>.
89. Садыков РФ, Пак Х, Ким Ю, Ли С, Ха С, Ли С, О М. Конечные продукты гликации – маркеры старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний. В чем причина и можно ли с этим бороться? *Проблемы геронатуки*. 2023;(4):254–256. Режим доступа: <https://www.geronauka.com/jour/article/view/48>.
Sadykov RF, Park H, Kim Y, Lee S, Ha S, Lee S, Oh M. Glycation End Products: Markers of Ageing and Age-Related Diseases. What is the Cause and Can It Be Controlled? *Problems of Geroscience*. 2023;(4):254–256. (In Russ.) Available at: <https://www.geronauka.com/jour/article/view/48>.
90. 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;62(50):12152–12158. <https://doi.org/10.1021/jf504132x>.
91. Спасов АА, Ращенко АИ. Терапевтический потенциал разрывателей поперечных сшивок гликированных белков. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016;57(1):12–15. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1994-9480/article/view/118919>.
Spasov AA, Rashchenko AI. Therapeutic potential of crosslink breakers. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2016;57(1):12–15. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1994-9480/article/view/118919>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Шперлинг Наталья Владимировна, д.м.н., профессор кафедры клинической медицины, Университет «Реавиз»; 198095, Россия, Санкт-Петербург, ул. Калинина, д. 8, корп. 2а; shperling2@yandex.ru

Чаплыгин Алексей Владимирович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; главный врач, Клиника «МедЛегенда»; 197373, Россия, Санкт-Петербург, Комendantский проспект, д. 56; доцент кафедры дерматовенерологии, Санкт-Петербургский медико-социальный институт; 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, д. 72а; av-chapl@yandex.ru

Чаплыгина Наталья Васильевна, врач-дерматовенеролог, руководитель, Клиника «МедЛегенда»; 197373, Россия, Санкт-Петербург, Комendantский проспект, д. 56; nataly0109@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia V. Shperling, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Clinical Medicine, Reaviz University; 8, Bldg. 2a, Kalinina St., St Petersburg, 198095, Russia; shperling2@yandex.ru

Alexey V. Chaplygin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenerology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Chief Medical Officer, MedLegenda Clinic; 56, Komendantskiy Ave., St Petersburg, 197373, Russia; Associate Professor of the Department of Dermatovenerology, St Petersburg Medical and Social Institute; 72a, Kondratevskiy Ave., St Petersburg, 195271, Russia; av-chapl@yandex.ru

Natalia V. Chaplygina, Dermatovenerologist, Head, MedLegenda Clinic; 56, Komendantskiy Ave., St Petersburg, 197373, Russia; nataly0109@yandex.ru