

УДК 616.8 32-004

## Дисбаланс липополисахарид-связывающих систем при сахарном диабете 1-го типа, или новые перспективы профилактики осложнений

Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Усеинова Р.Х., Репинская И.Н., Загидуллина Э.Р., Горлов А.А., Калиберденко В.Б.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»  
295000, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

Число пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) в РФ достигло 277,1 тыс. и продолжает расти. Хроническая гипергликемия вызывает окислительный стресс, повреждение кишечного барьера и транслокацию липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий в системный кровоток, что формирует состояние «метаболической эндотоксинемии».

**Цель.** Оценить состояние ЛПС-связывающих систем (ЛСБ, BPI, sCD14) и их влияние на риск макро-/микрососудистых осложнений СД1.

**Материалы и методы.** Обследовано 92 пациента с СД1 и 42 здоровых донора (контроль). Методом ИФА определяли уровни ЛСБ, BPI, sCD14 и CRP в плазме крови. ROC-анализ использован для оценки прогностической значимости маркеров.

**Результаты.** У пациентов с СД1 выявлено повышение уровня ЛСБ (5,76 [4,37;8,65] мг/л против 1,05 [0,33;1,78] мг/л;  $p < 0,001$ ), выраженное снижение BPI (57,0 [56,0;136,5] пг/мл против 395,0 [145,0;895,0] пг/мл;  $p < 0,001$ ), увеличение уровня sCD14 (10,4 [7,0;24,3] пг/мл против 1,36 [0,88;2,41] пг/мл;  $p < 0,001$ ), а также повышение CRP (0,81 [0,43;2,07] мг/л против 0,15 [0,09;0,31] мг/л;  $p < 0,001$ ) относительно контрольной группы. ROC-анализ показал, что уровень ЛСБ  $\leq 5,65$  мг/л ассоциирован с риском АГ (AUC=0,771;  $p = 0,014$ ; чувств. 80%, спец. 70,8%). Уровни ЛСБ  $\leq 6,81$  мг/л и sCD14  $\leq 10,6$  пг/мл были связаны с риском диабетической нефропатии (AUC = 0,740 и 0,702;  $p = 0,042$  и  $p = 0,048$ ).

**Заключение.** Дисбаланс ЛПС-связывающих систем (повышение ЛСБ/sCD14, снижение BPI) является важным фактором патогенеза эндотелиальной дисфункции и сосудистых осложнений СД1. Пороговые значения ЛСБ и sCD14 могут служить предикторами развития АГ и нефропатии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа; эндотоксинемия; липополисахарид; ЛСБ; sCD14; BPI; артериальная гипертензия; нефропатия.

**Для цитирования:** Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Усеинова Р.Х., Репинская И.Н., Загидуллина Э.Р., Горлов А.А., Калиберденко В.Б. Дисбаланс липополисахарид-связывающих систем при сахарном диабете 1-го типа, или новые перспективы профилактики осложнений. Патогенез. 2025; 23(3): 56–61

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.03.56-61

**Для корреспонденции:** Яцков Игорь Анатольевич, e-mail: egermd@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20052, <https://rscf.ru/project/24-25-20052/>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 23.06.2025.

## Imbalance of lipopolysaccharide-binding systems in type 1 diabetes mellitus or new prospects for the prevention of complications

Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Useinova R.Kh., Repinskaya I.N., Zagidulluna E.R., Gorlov A.A., Kaliberdenko V.B.

Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University  
Lenina Boulevard 5/7, Simferopol 295000, Russian Federation

The number of patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) in the Russian Federation has reached 277.1 thousand and continues to grow. Chronic hyperglycemia causes oxidative stress, damage to the intestinal barrier and translocation of lipopolysaccharide (LPS) of Gram-negative bacteria into the systemic bloodstream, which forms a state of "metabolic endotoxemia".

**Objective.** To evaluate the state of LPS-binding systems (LBP, BPI, sCD14) and their influence on the risk of macro/microvascular complications of DM1.

**Materials and Methods.** We examined 92 patients with DM1 and 42 healthy donors (control). The levels of LBP, BPI, sCD14 and CRP in blood plasma were determined by ELISA method. ROC analysis was used to assess the prognostic significance of markers.

**Results.** Patients with DM1 showed increased levels of LBP (5.76 [4.37;8.65] mg/L vs. 1.05 [0.33;1.78] mg/L;  $p < 0.001$ ), marked decrease in BPI (57.0 [56.0;136.5] pg/mL vs. 395.0 [145.0;895.0] pg/mL;  $p < 0.001$ ), increased sCD14 levels (10.4 [7.0;24.3] pg/mL vs. 1.36 [0.88;2.41] pg/mL;  $p < 0.001$ ), and increased CRP (0.81 [0.43;2.07] mg/L vs. 0.15 [0.09;0.31] mg/L;  $p < 0.001$ ), relative to the control group. ROC analysis showed that LBP levels  $\leq 5.65$  mg/L were associated with risk of AH (AUC = 0.771;  $p = 0.014$ ; sens. 80%, spec. 70.8%). Levels of LBP  $\leq 6.81$

mg/L and sCD14  $\leq 10.6$  pg/mL were associated with the risk of diabetic nephropathy (AUC = 0.740 and 0.702;  $p = 0.042$  and  $p = 0.048$ ).

**Conclusion.** The imbalance of LPS-binding systems (increased LBP/sCD14, decreased BPI) and “depletion” of their functional activity are the key factors of endothelial dysfunction and vascular complications of DM1. The threshold values of LBP and sCD14 may serve as predictors of AH and nephropathy development.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus; endotoxemia; lipopolysaccharide; LBP; sCD14; BPI; arterial hypertension; nephropathy.

**For citation:** Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Useinova R.Kh., Repinskaya I.N., Zagidulluna E.R., Gorlov A.A., Kaliberdenko V.B. [Imbalance of lipopolysaccharide-binding systems in type 1 diabetes mellitus or new prospects for the prevention of complications]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(3): 56–61 (in Russian)

**DOI:** 10.48612/path/2310-0435.2025.03.56-61

**For correspondence:** Yatskov Igor Anatolievich, e-mail: egermd@yandex.ru

**Funding.** This work was supported by the Russian Science Foundation under grant no. 24-25-20052, <https://rscf.ru/project/24-25-20052/>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 23.06.2025.

## Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) остается глобальной медико-социальной проблемой. В Российской Федерации число пациентов с СД1 достигло 277,1 тыс. человек, при этом отмечается тревожная тенденция к снижению среднего возраста смерти среди женщин с 62,1 до 56 лет за последнее десятилетие [1]. Главной причиной сокращения продолжительности жизни больных СД1 являются сосудистые осложнения: артериальная гипертензия (АГ) встречается у 34,78% пациентов, диабетическая нефропатия (ДН) – у 79,3%, ретинопатия – у 73,9% [2].

Традиционные факторы риска (хроническая гипергликемия, дислипидемия) не полностью объясняют агрессивное течение микроангиопатий. В последние годы активно изучается роль «метаболической эндотоксинемии» – состояния повышенной транслокации липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий из кишечника в системный кровоток [3]. Еще в 2011 г. российские исследователи под руководством М.Ю. Яковлева обнаружили десятикратное повышение уровня ЛПС у пациентов на момент манифестации СД1 [4]. Последующие работы подтвердили, что даже субклинические концентрации ЛПС запускают каскад провоспалительных реакций, активируя толл-подобный рецептор 4-го типа (TLR4) и растворимый CD14 (sCD14) [5].

Ключевыми игроками в нейтрализации ЛПС являются:

1. Липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) – усиливает передачу сигнала ЛПС через CD14/TLR4.
2. Бактерицидный белок, повышающий проницаемость (BPI) – конкурентный антагонист ЛСБ, нейтрализует эндотоксин.
3. sCD14 – корецептор для презентации ЛПС клеткам иммунной системы.

Дисбаланс в этой системе может определять исход взаимодействия «хозяин-эндотоксин». Однако комплексных исследований компонентов ЛПС-связывающего каскада при СД1 до сих пор не проводилось.

**Цель исследования:** оценить состояние основных ЛПС-связывающих систем (ЛСБ, BPI, sCD14) и их прогностическую роль в развитии сосудистых осложнений у пациентов с СД1.

## Материалы и методы исследования

**Клиническая характеристика групп:** основная группа: 92 пациента с верифицированным СД1 (диагноз по критериям ADA, 2023); контрольная группа: 42 практически здоровых донора, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения для группы СД1: верифицированный диагноз СД1, возраст 18–50 лет. Критерии включения для контроля: глюкоза плазмы натощак  $\leq 5,6$  ммоль/л, HbA1c  $\leq 5,7\%$ , отсутствие хронических заболеваний. Критерии исключения (для всех групп): возраст  $> 50$  лет, беременность, онкологические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, острые инфекции или лихорадка, прием антибиотиков за 3 мес. до исследования.

Общая характеристика выборок представлена в **табл. 1**.

Исследования проводились с соблюдением правил Хельсинкской декларации 1975 года, пересмотренной в 2013 году. Перед началом исследования все респонденты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием. Исследование (протокол №10) одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», (г. Симферополь) 10 октября 2024 г.

**Методы лабораторной диагностики:**

1. Забор венозной крови натощак в вакутейнеры с EDTA.
2. Центрифугирование (1500 об., 15 мин,  $+4^{\circ}\text{C}$ ).
3. Замораживание плазмы при  $-80^{\circ}\text{C}$ .
4. Определение маркеров (ЛСБ, BPI, sCD14 и CPB) методом ИФА (Cloud Clone Corp., Китай).

Для проведения *статистической обработки* данных использовался программный пакет IBM SPSS Statistics 27. Поскольку все данные имели распределение, отличное от нормального, для сравнения количественных данных использовался U-критерий Манна-Уитни, а сами данные были представлены в виде Ме [Q1; Q3]. Сравнение групп по качественным признакам производилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Корреляционный анализ выполнен с применением метода корреляционного анализа Спирмена. ROC-анализ был выбран для определения AUC (площади под кривой), cut-off (точка отсечения), чувстви-

Таблица 1.

Характеристика пациентов, включенных в исследование.

Признаки		СД1 (n = 92)	Контроль (n = 42)	p
Пол	Муж. абс. (%)	45 (48,91)	16 (38,1)	0,244
	Жен. абс. (%)	47 (51,09)	26 (61,9)	
Возраст, полных лет, Ме [Q1; Q3]		34,5 [23,0; 47,0]	29 [18; 36]	0,082
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Ме [Q1; Q3]		23,0 [21,0; 26,7]	22,5 [20,5; 25,0]	0,432
ИБС: стенокардия напряжения, абс. (%)		6 (6,52)	0 (0,0)	>0,05
АГ, абс. (%)		32 (34,78)	0 (0,0)	<0,001*
Стаж заболевания, полных лет, Ме [Q1; Q3]		9,0 [4,0; 19,0]	—	—
Прием статинов, абс. (%)		3 (3,3)	—	—
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, абс. (%)		15 (16,3)	—	—
Прием антагонистов кальция, абс. (%)		7 (7,6)	—	—
Прием диуретических препаратов, абс. (%)		11 (12,0)	—	—
Прием бета-блокаторов, абс. (%)		7 (7,6)	—	—

**Примечание:** \* – статистически значимые различия между группами при  $p < 0,05$ , ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия.

тельности и специфичности. За критерий достоверности отличий считали показатель  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

У пациентов с СД1 выявлены статистически значимые изменения всех исследуемых параметров по сравнению с контролем (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа в группе контроля обнаружена сильная прямая корреляция между ЛСБ и СРБ ( $p = 0,511$ ;  $p < 0,001$ ). В группе СД1 значимых корреляций между маркерами не выявлено, что свидетельствует о нарушении физиологических взаимосвязей.

Данные ROC-анализа связи уровней ЛПС-связывающих систем с осложнениями представлены в табл. 3.

Маркеры ВРІ и СРБ не показали значимой прогностической ценности в развитии осложнений.

### Обсуждение

Настоящее исследование впервые комплексно оценивает состояние основных ЛПС-связывающих систем при СД1 и устанавливает их связь с сосудистыми осложнени-

ями. Выявленная триада ( $\uparrow$ ЛСБ,  $\downarrow$ ВРІ,  $\uparrow$ sCD14) отражает глубокое нарушение эндотоксин-нейтрализующего потенциала. Особенно значимо почти семикратное снижение ВРІ – белка, который не только связывает ЛПС но и непосредственно разрушает мембраны грамотрицательных бактерий [6]. Это согласуется с концепцией «истощения защитных систем» при хронической эндотоксинемии, когда постоянная антигенная нагрузка приводит к функциональному дефициту [7].

Обнаруженная обратная связь между уровнем ЛСБ и риском АГ (чем ниже ЛСБ, тем выше риск) на первый взгляд противоречит его провоспалительной роли. Однако данная находка может объясняться наличием феномена гликирования белков, а именно ЛСБ. При хронической гипергликемии происходит неферментативное гликирование белков, нарушающее их конформацию и функцию [8]. ЛСБ, утративший способность связывать ЛПС, теряет возможность обеспечить его клиренс через ЛПВП, тогда как в норме комплекс ЛСБ-ЛПВП взаимодействует со стабилизином на макрофагах, запуская захват и деградацию эндотоксина [9].

Полученные нами результаты частично согласуются с работами ряда зарубежных авторов. Так, Aravindhan

Таблица 2.

Показатели ЛПС-связывающих систем и воспаления.

Маркеры	СД1 (n = 92)	Контроль (n = 42)	p
ЛСБ, мг/л	5,76 [4,37; 8,65]	1,05 [0,33; 1,78]	<0,001*
ВРІ, пг/мл	57,0 [56,0; 136,5]	395,0 [145,0; 895,0]	<0,001*
sCD14, пг/мл	10,4 [7,0; 24,3]	1,36 [0,88; 2,41]	<0,001*
СРБ, мг/л	0,81 [0,43; 2,07]	0,15 [0,09; 0,31]	<0,001*

**Примечание:** \* – статистически значимые различия между группами.

Таблица 3.

ROC-анализ связи показателей ЛПС-связывающих систем с осложнениями СД1.

Показатель	Риск АГ					
ЛСБ	Cut-off point	AUC	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность	p
	≤5,65 мг/л	0,771±0,084	0,605-0,936	80%	70,8%	0,014*
Риск ДН						
ЛСБ	≤6,81 мг/л	0,740±0,099	0,547-0,934	69,2%	75%	0,042*
sCD14	≤10,6 пг/мл	0,702±0,097	0,511-0,893	73,1%	75%	0,048*

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами при  $p < 0,05$ , AUC – площадь под кривой.

и соавт. (2015) обнаружили, что ЛПС повышен у пациентов с СД1, но уровень ЛСБ был снижен – в отличие от наших данных [10]. Это противоречие может объясняться различиями в длительности СД (в нашей когорте стаж 9 лет). В работе Fedulovs и соавт. (2023) выявлена корреляция ЛСБ-СРБ при СД1 [11], что не подтвердилось в нашем исследовании.

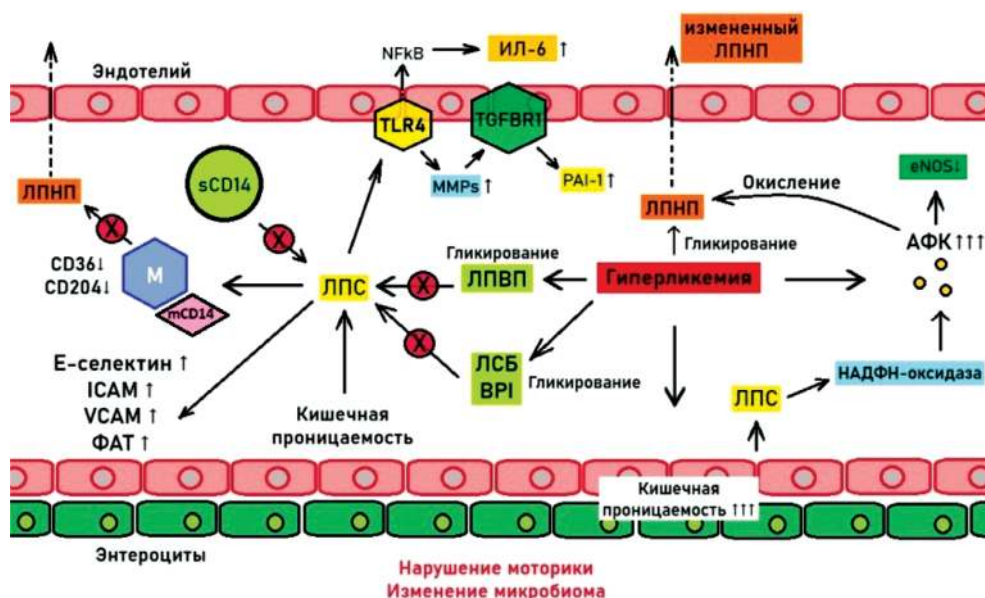
Стоит отметить, что наши данные согласуются с фундаментальными исследованиями М.Ю. Яковлева, показавшими, что повышенная кишечная проницаемость для ЛПС и «эндотоксинавая агрессия» – ключевое звено патогенеза СД1, а сам ЛПС активирует аутоиммунные реакции против  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [4, 12].

В совокупности данные свидетельствуют о наличии дисбаланса ЛПС-связывающих систем и дополняют существующие знания о патогенезе осложнений СД1, в том числе описанные нами в более ранних работах, и могут быть представлены в виде цельной патофизиологической

схемы (рис. 1) [4, 12-14]. Так, длительная агрессивная гипергликемия приводит к дисфункции основных ЛПС-связывающих систем, а также ЛПВП, что сопровождается снижением клиренса ЛПС, и возможности его непосредственного взаимодействия с рецепторами mCD14, а также с комплексом TLR4/MD2 при нефизиологических концентрациях ЛПС в крови.

Пороговые значения маркеров, описанные в настоящей работе, имеют перспективу практического применения. Пациентам с ЛСБ ≤5,65 мг/л может потребоваться усиление контроля АД и мониторинга изменений органов-мишеней, а при уровне sCD14 ≤10,6 пг/мл – необходимость в мониторинге альбуминурии.

Таким образом, полученные нами новые научные факты свидетельствуют об участии ЛПС в патогенезе сосудистых расстройств при СД1, что открывает новые перспективы их профилактики, которые могут быть достигнуты с использованием средств нормализации показателей системной эндо-



**Рис 1.** Предполагаемый патогенез развития сосудистых осложнений на фоне дисбаланса ЛПС-связывающих систем при СД1. Обозначения: АФК – активные формы кислорода, ЛПС – липополисахарид, ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ВР1 – бактерицидный, повышающий проницаемость белок, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, ИЛ-6 – интерлейкин-6, MMPs – металлопротеиназы, TGFBR1 – рецепторы к трансформирующему фактору роста-бета, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1, NFκB – ядерный транскрипционный фактор каппа В, sCD14 – растворимые рецепторы CD14, TLR4 – толл-подобный рецептор 4 типа, ICAM – молекула межклеточной адгезии, VCAM – молекула адгезии сосудистых клеток, ФАТ – фактор активации тромбоцитов.



токсинемии [15, 16] под контролем в т.ч. динамики изменения уровня содержания в крови ЛСБ, ВР1 и sCD14.

## Выводы

1. У пациентов с СД1 выявлен дисбаланс ЛПС-связывающих систем: повышение ЛСБ и sCD14 при значительном снижении ВР1.
2. Снижение ЛСБ  $\leq 5,65$  мг/л ассоциировано с риском развития артериальной гипертензии.
3. Уровни ЛСБ  $\leq 6,81$  мг/л и sCD14  $\leq 10,6$  пг/мл являются предикторами диабетической нефропатии.
4. Полученные данные подтверждают ключевую роль «метаболической эндотоксинемии», являющейся патогенной формой системной эндотоксинемии, в патогенезе осложнений СД1.

## Авторский вклад

Концепция и дизайн исследования: Яцков И.А., Белоглазов В.А.; сбор и обработка материала: Репинская И.Н., Яцков И.А., Агеева Е.С.; статистическая обработка данных: Яцков И.А.; Калиберденко В.Б.; написание текста: Яцков И.А., Усеинова Р.Х.; Загидуллина Э.Р.; редактирование: Белоглазов В.А., Горлов А.А.

## Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023; 26(2): 104–123. DOI: 10.14341/DM13035
2. Lithovius R., Groop P.H.; FinnDiane Study Group. The many faces of hypertension in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2023; 197: 110564. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110564
3. Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Половинкина В.В. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(3): 320–326. DOI: 10.14341/omet12750
4. Окорочков П.Л., Аниховская И.А., Волков И.Э., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в индукции сахарного диабета первого типа. *Физиология человека*. 2011; 37(2): 247–249.
5. He Y., Ou Z., Chen X., Zu X., Liu L., Li Y., Cao Z., Chen M., Chen Z., Chen H., Qi L., Wang L. LPS/TLR4 Signaling Enhances TGF- $\beta$  Response Through Downregulating BAMBI During Prostatic Hyperplasia. *Sci. Rep.* 2016; 6: 27051. DOI: 10.1038/srep27051
6. Weiss J. Bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) and lipopolysaccharide-binding protein (LBP): structure, function and regulation in host defence against Gram-negative bacteria. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; 31(4): 785–790. DOI: 10.1042/bst0310785
7. Kumar P., Schroder E.A., Rajaram M.V.S., Harris E.N., Ganesan L.P. The Battle of LPS Clearance in Host Defense vs. Inflammatory Signaling. *Cells*. 2024; 13(18): 1590. DOI: 10.3390/cells13181590
8. Shin A., Connolly S., Kabytaev K. Protein glycation in diabetes mellitus. *Adv. Clin. Chem.* 2023; 113: 101–156. DOI: 10.1016/bs.acc.2022.11.003
9. Yu Y., Song G. Lipopolysaccharide-Binding Protein and Bactericidal/Permeability-Increasing Protein in Lipid Metabolism and Cardiovascular Diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1276: 27–35. DOI: 10.1007/978-981-15-6082-8\_3
10. Aravindhan V., Mohan V., Arunkumar N., Sandhya S., Babu S. Chronic Endotoxemia in Subjects with Type-1 Diabetes Is Seen Much before the Onset of Microvascular Complications. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0137618. DOI: 10.1371/journal.pone.0137618

11. Fedulovs A., Pahirko L., Jekabsons K., Kunrade L., Valeinis J., Riekstina U. Association of Endotoxemia with Low-Grade Inflammation, Metabolic Syndrome and Distinct Response to Lipopolysaccharide in Type 1 Diabetes. *Biomedicines*. 2023; 11(12): 3269. DOI: 10.3390/biomedicines11123269
12. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. *Успехи современной биологии*. 2003; 123(1): 31–40.
13. Yatskov I., Beloglazov V., Ageeva E., Dubuske L. Impaired regulation of responses to endotoxin in patients with type 1 diabetes mellitus. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2024; 133(S6): S62. DOI: 10.1016/j.anai.2024.08.209
14. Белоглазов В.А., Яцков И.А., Ульянова Д.И. Роль липополисахарида в формировании микроваскулярных осложнений при сахарном диабете 1-го типа. *Медицинская иммунология*. 2024; 26(6): 1139–1148. DOI: 10.15789/1563-0625-ROI-2863
15. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А., Маркелова М.М., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодиализации. *Патогенез*. 2014; 12(4), 25–30.
16. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия: гомеостаз и общая патология. М.: Наука, 2021. 184 с.

## References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. [Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022]. *Sakharnyi diabet [Diabetes Mellitus]*. 2023; 26(2): 104–123. DOI: 10.14341/DM13035 (in Russian)
2. Lithovius R., Groop P.H.; FinnDiane Study Group. The many faces of hypertension in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2023; 197: 110564. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110564
3. Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Kumelsky E.D., Polovinkina V.V. [Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences]. *Ozhireniye i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2021; 18(3): 320–326. DOI: 10.14341/omet12750 (in Russian)
4. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2011; 37(2): 247–249. (in Russian)
5. He Y., Ou Z., Chen X., Zu X., Liu L., Li Y., Cao Z., Chen M., Chen Z., Chen H., Qi L., Wang L. LPS/TLR4 Signaling Enhances TGF- $\beta$  Response Through Downregulating BAMBI During Prostatic Hyperplasia. *Sci. Rep.* 2016; 6: 27051. DOI: 10.1038/srep27051
6. Weiss J. Bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) and lipopolysaccharide-binding protein (LBP): structure, function and regulation in host defence against Gram-negative bacteria. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; 31(4): 785–790. DOI: 10.1042/bst0310785
7. Kumar P., Schroder E.A., Rajaram M.V.S., Harris E.N., Ganesan L.P. The Battle of LPS Clearance in Host Defense vs. Inflammatory Signaling. *Cells*. 2024; 13(18): 1590. DOI: 10.3390/cells13181590
8. Shin A., Connolly S., Kabytaev K. Protein glycation in diabetes mellitus. *Adv. Clin. Chem.* 2023; 113: 101–156. DOI: 10.1016/bs.acc.2022.11.003
9. Yu Y., Song G. Lipopolysaccharide-Binding Protein and Bactericidal/Permeability-Increasing Protein in Lipid Metabolism and Cardiovascular Diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1276: 27–35. DOI: 10.1007/978-981-15-6082-8\_3
10. Aravindhan V., Mohan V., Arunkumar N., Sandhya S., Babu S. Chronic Endotoxemia in Subjects with Type-1 Diabetes Is Seen Much before the Onset of Microvascular Complications. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0137618. DOI: 10.1371/journal.pone.0137618
11. Fedulovs A., Pahirko L., Jekabsons K., Kunrade L., Valeinis J., Riekstina U. Association of Endotoxemia with Low-Grade Inflammation, Metabolic Syndrome and Distinct Response to Lipopolysaccharide in Type 1 Diabetes. *Biomedicines*. 2023; 11(12): 3269. DOI: 10.3390/biomedicines11123269
12. Yakovlev M.Yu. [“Endotoxin aggression” as a pre-disease or universal pathogenesis factor of human and animal diseases]. *Uspeski sovremennoi biologii [Successes of modern biology]*. 2003; 123 (1): 31–40. (in Russian)
13. Yatskov I., Beloglazov V., Ageeva E., Dubuske L. Impaired regulation of responses to endotoxin in patients with type 1 diabetes mellitus. *An-*

- nals of Allergy, Asthma and Immunology. 2024; 133(S6): S62. DOI: 10.1016/j.anai.2024.08.209
14. Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Ulyanova D.I. [Role of lipopolysaccharide in the formation of microvascular complications in type 1 diabetes mellitus]. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2024;26(6):1139-1148. DOI: 10.15789/1563-0625-ROL-2863. (in Russian)
  15. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Maisky I.A., Markelova M.M., Salakhov I.M., Yyakovlev M.Y. [Directions of the search for ways to reduce the concentration of endotoxin in the general hemocirculation]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2014; 12(4): 25-30. (in Russian)
  16. Yakovlev M.Y. [Systemic endotoxemia: homeostasis and general pathology]. Moscow: Nauka, 2021. 184 p. (in Russian)

#### Сведения об авторах:

**Яцков Игорь Анатольевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

**Белоглазов Владимир Алексеевич** — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

**Агеева Елизавета Сергеевна** — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биологии медицинской Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

**Усеинова Реан Хайриевна** — ассистент кафедры внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>

**Репинская Ирина Николаевна** — ассистент кафедры внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0001-6200-1699>

**Загидуллина Эмилия Рафилевна** — студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0009-0005-9693-5461>

**Горлов Александр Александрович** — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0001-6597-8550>

**Калиберденко Виталий Борисович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0003-1693-3190>