

УДК 616-092

Липополисахарид-связывающий белок и sCD14 у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и диабетической нефропатией

Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Репинская И.Н., Загидуллина Э.Р., 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

Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из наиболее тяжёлых осложнений сахарного диабета 1-го типа (СД1), патогенез которого связан с хроническим воспалением и системной эндотоксией (СЭ). Ключевую роль в реализации биологических эффектов липополисахарида (ЛПС) играют белки-переносчики, такие как липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) и растворимый CD14 (sCD14), которые являются облигатными участниками взаимодействия ЛПС с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4). Однако их состояние у пациентов с СД1 и ДН остается малоизученным.

Цель. Оценить уровни ЛСБ и sCD14 у пациентов с СД1 в зависимости от наличия диабетической нефропатии.

Материалы и методы. В исследование включено 92 пациента с СД1, разделенных на две группы: СД1 без ДН (n = 19) и СД1 с ДН (n = 73). Определяли уровни ЛСБ, sCD14, С-реактивного белка (СРБ), гликированного гемоглобина (HbA1c), микроальбуминурии, мочевины и креатинина.

Результаты. У пациентов с ДН выявлено значительное снижение уровня sCD14 8,85 (7,0–10,5) пг/мл против 15,6 (10,5–53,2) пг/мл; p=0,012. Уровень HbA1c в группе с ДН был ниже 8,15% (7,11–9,55) против 11,2% (7,6–11,8); p=0,038. Уровень ЛСБ достоверно не отличался между группами (p = 0,177).

Заключение. Снижение уровня sCD14 ассоциировано с развитием ДН у пациентов с СД1. В то время как уровень СРБ и ЛСБ статистически значимо не отличался между группами. Данный феномен свидетельствует о развитии эндотоксической толерантности на фоне низкоинтенсивного ЛПС-индуцированного воспаления, что может в последующем сопровождаться прогрессированием сосудистых осложнений. Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения этих параметров для более полного понимания механизмов развития нефропатии с участием ЛПС в её патогенезе.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; диабетическая нефропатия; ЛПС; ЛСБ; sCD14; системная эндотоксическая; хроническая эндотоксическая агрессия; эндотоксическая толерантность

Для цитирования: Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Репинская И.Н., Загидуллина Э.Р., Калиберденко В.Б. Липополисахарид-связывающий белок и sCD14 у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и диабетической нефропатией. Патогенез. 2026; 24(1): 64–69

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2026.01.64-69

Для корреспонденции: Яцков Игорь Анатольевич, egermd@yandex.ru

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 28.06.2025.

Lipopolysaccharide-binding protein and sCD14 in patients with type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy

Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Repinskaya I.N., Zagidullina E.R., 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

Diabetic nephropathy (DN) is one of the most severe complications of type 1 diabetes mellitus (DM1), the pathogenesis of which is associated with chronic inflammation and endotoxemia. Proteins such as lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and soluble CD14 (sCD14), which are obligatory participants in the LPS interaction with Toll-like receptor 4 (TLR4), play a key role in the realization of the biological effects of lipopolysaccharide (LPS). However, their status in patients with DM1 and DN remains poorly understood.

Aim. To evaluate the levels of LBP and sCD14 in patients with DM1, depending on the presence of diabetic nephropathy.

Materials and methods. The study included 92 patients with DM1, divided into two groups: DM1 without DN (n = 19) and DM1 with DN (n = 73). The levels of LBP, sCD14, CRP, HbA1c, microalbuminuria, urea and creatinine were determined.

Results. Patients with DN showed a significant decrease in the level of sCD14 (8.85 (7.0–10.5) pg/ml vs. 15.6 (10.5–53.2) pg/ml; p=0.012). The HbA1c level in the DN group was lower (8.15% (7.11–9.55) vs. 11.2% (7.6–11.8); p=0.038). The level of LBP did not significantly differ between the groups (p=0.177).

Conclusion. A decrease in sCD14 levels is associated with the development of DN in patients with DM1. However, the levels of CRP and LBP did not differ significantly between the groups. This finding may indicate the development of endotoxin tolerance against the background of low-intensity LPS-induced inflammation, which may subsequently be accompanied by the progression of vascular complications.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; lipopolysaccharide; LBP; sCD14; endotoxemia; chronic endotoxin aggression; endotoxin tolerance

For citation: Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Repinskaya I.N., Zagidullina E.R., Kaliberdenko V.B. [Lipopolysaccharide-binding protein and sCD14 in patients with type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2026; 24(1): 2026; 24(1): 64–69 (in Russian)

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2026.01.64-69

For correspondence: Igor Yatskov, 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: 28.06.2025.

Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) является хроническим аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется разрушением бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, что приводит к абсолютной недостаточности инсулина и развитию выраженной гипергликемии. Это состояние сопровождается высоким риском развития различных микрососудистых осложнений, среди которых особое место занимает диабетическая нефропатия (ДН) – одна из наиболее опасных и прогрессирующих форм поражения почек. ДН остается ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности по всему миру, что существенно ухудшает качество жизни пациентов и создает необходимость в дорогостоящих методах заместительной терапии, таких как диализ или трансплантация почки [1].

Патогенез ДН – сложный и многофакторный процесс, включающий взаимодействие различных биологических механизмов. Традиционно в научной литературе выделяют ключевую роль гипергликемии, окислительного процесса и хронического воспаления. Гипергликемия вызывает повреждение сосудистой стенки и гломерулярных структур через образование конечных продуктов гликирования, активацию сигнальных путей, стимулирующих воспаление и фиброз, а также за счет нарушения функции клеток почечной ткани. Хроническое воспаление стимулирует развитие фиброза и прогрессирование сосудистых поражений, что ведет к снижению почечной функции и развитию хронической почечной недостаточности [2], инициатором которой может быть избыток эндотоксина в общем кровотоке. Нарушения барьерной функции кишечника, характерные для больных СД1, способствуют проникновению бактериальных компонентов, таких как липополисахариды (ЛПС), в кровоток. Теоретическое обоснование участия кишечного ЛПС в патогенезе СД1 было сформулировано Н.К. Пермяковым и М.Ю. Яковлевым в 1989 году [3], что впоследствии нашло подтверждение в работах отечественных и зарубежных учёных, показавших многократное увеличение уровня ЛПС в крови у пациентов с СД [4, 5].

ЛПС – компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий – является мощным инициатором воспаления [4]. Система элиминации и транспорта эндотоксинов

в организме сложна и включает, помимо прочего, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), альбумины, антиэндотоксиновые антитела и клеточные компоненты крови [6]. Ключевыми белками-переносчиками, обеспечивающими взаимодействие ЛПС с рецепторным комплексом TLR4/MD-2, являются липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) и растворимый CD14 (sCD14). Эти белки не являются нейтрализующими системами в прямом смысле, а выступают облигатными участниками и свидетелями реализации биологического действия ЛПС, необходимыми для инициации воспаления [7, 8]. В связи с этим мы сочли важным определить возможность использования ЛСБ и sCD14 для прогноза течения СД1.

Цель: оценить уровни ЛСБ, sCD14 и маркёров системного воспаления у пациентов с СД1 в зависимости от наличия или отсутствия ДН.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 92 пациента с верифицированным диагнозом Сахарный диабет 1-го типа, поступивших на лечение в эндокринологическое отделение Республиканской Клинической больницы им. Н.А. Семашко в г. Симферополь. 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. Протокол исследования (№ 10) одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», (г. Симферополь) 10 октября 2024 г.

Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – СД1 без ДН ($n = 19$); группа 2 – СД1 с ДН ($n = 73$).

Всем пациентам при поступлении в стационар был проведен забор биологического материала: венозной крови для получения плазмы и сыворотки, а также сбор суточной мочи для оценки потери белка. Уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), мочевины, креатинина и микроальбуминурии определяли стандартными биохимическими методами на автоматическом анализаторе в клинично-диагностической лаборатории. Характеристика исследуемых групп представлена в **табл. 1**.

Таблица 1.

Исходные данные пациентов обеих групп

Показатель		Группа 1 – СД1 без ДН (n = 19)	Группа 2 – СД1 с ДН (n = 73)	p
Возраст, лет		30,0 (22,5; 35,5)	38,0 (24,0; 48,0)	0,104
Стаж заболевания, лет		4,0 (1,0; 7,0)	13,0 (5,5; 23,0)	< 0,001
АГ, абс. (%)		0 (0,0)	32 (43,8)	< 0,001
ИМТ, кг/м ²		21,7 (20,7; 22,9)	24,0 (21,4; 26,7)	0,074
Пол	Муж., абс. (%)	10 (52,6)	35 (47,9)	0,799
	Жен., абс. (%)	9 (47,4)	38 (52,1)	

Критерием включения в группу пациентов СД1 был верифицированный диагноз СД1. Критериями исключения были возраст старше 50 лет, беременность, наличие онкологических заболеваний, воспалительные заболевания кишечника в анамнезе, клинические признаки острого воспаления и лихорадка.

Данные о наличии сопутствующих заболеваний были получены из предшествующей госпитализации медицинской документации (амбулаторные карты пациентов).

Исследование биоматериала (плазмы крови) проведено методом иммуноферментного анализа (ИФА) для определения уровня основных ключевых белков-участников ЛПС-индуцированного сигналинга: ЛСБ и sCD14, и маркера системного воспаления – С-реактивного белка (СРБ).

Содержание ЛСБ и sCD14 в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием тест-систем ELISA производства Cloud Clone corp. (Ухань, Хубей, Китай).

емого явления менее 10. Все изучаемые количественные показатели проверяли на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро-Уилка; за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял $p \geq 0,05$, при значении W-критерия $p < 0,05$ распределение считали отличным от нормального. При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Как видно из данных, представленных в табл. 2, показатели азотовыделительной функции почек и повреждения гломерулярного барьера в группе с ДН были закономерно выше. Наблюдалось достоверное повышение уровней креатинина ($p = 0,006$), мочевины ($p = 0,005$) и микроальбуми-

Таблица 2.

Результаты лабораторных исследований (Me (Q1; Q3))

Показатель	Группа 1 – СД1 без ДН (n = 19)	Группа 2 – СД1 с ДН (n = 73)	p
СРБ, мг/л	1,11 (0,45; 3,15)	0,81 (0,42; 1,86)	0,495
ЛСБ, мг/л	7,84 (4,84; 11,80)	5,53 (4,25; 7,56)	0,177
sCD14, пг/мл	15,60 (10,50; 53,20)	8,85 (7,00; 10,50)	0,012
НbA1c, %	11,20 (7,60; 11,80)	8,15 (7,11; 9,55)	0,038
Микроальбуминурия, мг/сут	12,20 (9,75; 18,80)	18,10 (10,50; 74,0)0	0,029
Мочевина, ммоль/л	4,10 (3,40; 4,75)	5,13 (4,00; 6,10)	0,005
Креатинин, мкмоль/л	73,0 (67,0; 87,0)	87,4 (77,0; 104,2)	0,006

Статистический анализ полученных данных производился использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Для сравнения частот качественных признаков использовался тест χ^2 Пирсона, либо точный критерий Фишера при минимальном значении ожида-

нурии ($p = 0,029$), что коррелирует с клинической картиной прогрессирования почечной дисфункции и соответствует критериям формирования диабетической нефропатии [7]. Также наблюдалось снижение в 1,8 раз уровня sCD14 в группе с ДН ($p = 0,012$). Интересно, что уровень НbA1c

в группе с ДН был ниже в 1,4 раза относительно группы без ДН ($p = 0,038$), что может отражать длительное течение заболевания и развитие «метаболической памяти» [9]. Уровень С-реактивного белка не различался между группами ($p = 0,495$).

Результаты настоящего исследования демонстрируют значимое снижение уровня sCD14 у больных СД1 с ДН по сравнению с группой пациентов без нефропатии. sCD14, являясь растворимой формой мембранного рецептора CD14, участвует в передаче сигналов от ЛПС к Toll-подобным рецепторам (TLR4). Однако в условиях хронической эндотоксической агрессии (ХЭА) характерной для СД1, наблюдаемое снижение sCD14 может свидетельствовать о развитии эндотоксической толерантности, характеризующейся неспособностью развивать острый воспалительный ответ (включая лихорадку и значительный подъем острофазовых белков, таких как СРБ) на фоне сохранной способности поддерживать хроническое низкоинтенсивное воспаление. На молекулярном уровне это состояние связано со снижением экспрессии рецепторов (включая CD14) и продукции провоспалительных цитокинов в ответ на эндотоксин [6]. Это состояние может развиваться параллельно с TLR4-независимыми механизмами активации, например, Fc-опосредованной стимуляцией гранулоцитов [4, 6].

Интересно, что в нашем исследовании уровень ЛСБ также демонстрировал тенденцию к снижению в группе с ДН, хотя различия между группами не достигли статистической значимости ($p = 0,177$). Следует отметить, что прямая корреляция между концентрациями ЛСБ и ЛПС в крови характерна прежде всего для острого воспалительного ответа, в то время как при хроническом процессе, таком как СД1, эта зависимость может отсутствовать [4, 6]. Подобные результаты частично совпадают с данными работы V. Aravindhan с соавт., где у пациентов с СД1 наблюдалось снижение ЛС-белка на фоне повышенного ЛПС. Авторы связывают это с хронической «перегрузкой» системы нейтрализации эндотоксинов, что в конечном итоге приводит к истощению ресурсов и снижению их уровней [8].

В нашем исследовании группа с ДН имела значительно больший стаж заболевания (13,0 против 4,0 лет; $p < 0,001$), что подтверждает гипотезу о кумулятивном повреждении организма под действием гипергликемии. Известно, что хроническая гипергликемия способствует гликированию белков, что нарушает их конформацию, структурную целостность и функциональную активность [10]. Кроме того, длительная гипергликемия ассоциирована с повышенной кишечной проницаемостью, что усиливает транслокацию ЛПС из кишечного тракта в системный кровоток и усугубляет воспаление и повреждение сосудистых стенок [5].

Неожиданным и противоречивым результатом было обнаруженное нами снижение уровня HbA1c в группе с нефропатией (8,15% против 11,20%; $p = 0,038$). Этот парадокс может быть обусловлен несколькими механизмами. Во-пер-

вых, пациенты с длительным стажем СД1 и ДН часто сталкиваются с повышенным риском развития эпизодов гипогликемии из-за нарушения функции почек, что вынуждает их снижать дозы инсулина и, соответственно, нарушается контроль уровня гликемии [11]. Во-вторых, развитие феномена «метаболической памяти» – состояния, при котором даже кратковременное повышение уровня глюкозы вызывает необратимые изменения в тканях, способствующие прогрессированию осложнений независимо от текущего контроля гликемии [9]. Так, обнаруженное нами снижение уровня HbA1c в группе с нефропатией, несмотря на больший стаж заболевания, согласуется с феноменом «метаболической памяти», описанным в долгосрочных проспективных исследованиях [12]. Это означает, что текущий контроль гликемии не всегда отражает интенсивность кумулятивного повреждения, характерного для периода ранней декомпенсации. Обнаруженное нами отсутствие значимых различий в уровне СРБ между группами ($p = 0,495$) согласуется с концепцией «тихого» ЛПС-опосредованного воспаления, которое зачастую не проявляется в повышении классических маркеров системного воспаления и не всегда коррелирует с уровнями СРБ [13]. Более того, активация TLR4 на эндотелиальных и мезангиальных клетках почек под действием ЛПС может запускать локальные провоспалительные процессы, способствующие развитию фиброза и склероза клубочков, что в конечном итоге ведет к ухудшению почечной функции [14]. Подтверждением тому служат данные экспериментальных моделей, в которых блокада TLR4 приводила к снижению альбуминурии и уменьшению патоморфологических изменений в почках [7].

Клиническая значимость полученных результатов выражается в потенциале использования уровней sCD14 и ЛПС-белка в качестве прогностических маркеров риска развития ДН при СД1, что требует проведения дополнительных исследований, включая валидацию на независимых когортах, а также оценку влияния сопутствующих факторов, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, уровень воспалительных маркеров и показателей системной эндотоксинемии (СЭЕ). Перспективным является и разработка терапевтических стратегий, направленных на нормализацию показателей СЭЕ с использованием пребиотиков и пробиотиков, энтеро- и гемосорбентов, хатропных и иных воздействий [15–17].

Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют значимое снижение уровня растворимого CD14 на фоне сохраненного уровня ЛСБ у пациентов с СД1, осложнённом диабетической нефропатией. Это снижение может свидетельствовать о развитии эндотоксической толерантности и ЛПС-индуцированного воспаления при прогрессировании микроангиопатии. Полученные данные подчеркивают сложный характер взаимодействия эндотоксина с иммунной системой при СД1 и указывают на необходимость

дальнейших исследований для уточнения механизмов развития эндотоксиновой толерантности и ее роли в патогенезе диабетической нефропатии.

Авторский вклад:

Яцков И.А., Загидуллина Э. Р. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистический анализ,

написание текста, перевод текста на английский язык; Белоглазов В.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи; Агеева Е.С. – концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста; Репинская И.Н., Калиберденко В. Б. – концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста.

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. Yamazaki D., Hirofumi H., Akira N. Hypertension with diabetes mellitus complications. *Hypertension Research*. 2018; 41(3): 147–156. DOI: 10.1038/s41440-017-0008-y
3. Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю. Патология органов пищеварения и системная эндотоксинемия. *Архив патологии*. 1989; 51(12): 74–79.
4. Окорков П.Л., Аниховская И.А., Волков И.Э., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в индукции сахарного диабета первого типа. *Физиология человека*. 2011; 37(2): 138–141.
5. Chierico F., Rapini N., Deodati A., Matteoli M. C., Cianfarani S., Putignani L. Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(23): 14650. DOI: 10.3390/ijms232314650
6. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия. *Гомеостаз и общая патология*. Москва: Наука, 2021, 178 с.
7. Kumar P., Schroder E.A., Rajaram V.S., Harris E.N., Latha P. The Battle of LPS Clearance in Host Defense vs. Inflammatory Signaling. *Cells*. 2024; 13(18): 1590. DOI:10.3390/cells13181590
8. Aravindhan V., Viswanathan M., Namasivayam A., Sreedharan S., Subash B. 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
9. Zhang E., Wu Y. Metabolic memory: mechanisms and implications for diabetic vasculopathies. *Sci. China Life Sci.* 2014; 57(8): 845–851. DOI:10.1007/s11427-014-4710-6
10. Shin A., Connolly S., Kabytayev K. Protein glycation in diabetes mellitus. *Adv. Clin. Chem.* 2023; 113: 101–156. DOI: 10.1016/bs.acc.2022.11.003
11. 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
12. Болотская Л.Л., Бессмертная Е.Г., Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Никанкина Л.В., Ильин А.В., Глек И.С., Золотухин А.В., Дедов И.И. Проспективное 20-летнее наблюдение, оценивающее развитие ретинопатии и нефропатии от момента дебюта сахарного диабета 1-го типа: вклад контроля гликемии и «метаболической памяти». *Терапевтический архив*. 2017; 89(10): 17–21. DOI: 10.17116/terarkh2017891017-21
13. Fedulovs A., Pahirko L., Jekabsons K., Kunrade L., Valeinis J., Riekstina U., Pīrāgs V., Sokolovska J. Association of Endotoxemia with Low-Grade Inflammation, Metabolic Syndrome and Distinct Response to Lipopolysaccharide in Type 1 Diabetes. *Biomedicine*. 2023; 11(12): 3269. DOI: 10.3390/biomedicine11123269
14. Lin M., Yiu W.H., Wu H.J., Chan L.Y., Leung J.C., Au W.S., Chan K.W., Lai K.N., Tang S.C. Toll-like receptor 4 promotes tubular inflammation in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23(1): 86–102. DOI:10.1681/ASN.2010111210
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 гемодинамике. *Патогенез*. 2014; 12(4): 25–30.
16. Гордиенко А.И., Химич Н.В., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В., Яковлев М.Ю. Полиреактивная трансформация иммуноглобулинов класса G как вектор поиска потенциальных средств повышения активности антиэндотоксина иммунитета. *Физиология человека*. 2020; 46(5): 107–114. DOI: 10.31857/S0131164620040050
17. Морозов С.Г., Созинов А.С., Яковлев М.Ю. Микробиота-ассоциированные заболевания как эндотоксин-инициированная патология или кишечный фактор индукции системного воспаления и прогрессирования старения. *Физиология человека*. 2024; 50(3): 138–157. DOI: 10.31857/S0131164624030113

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]. *Sakharnyy diabet [Diabetes mellitus]*. 2023; 26(2): 104–123. DOI: 10.14341/DM13035 (in Russian)
2. Yamazaki D., Hirofumi H., Akira N. Hypertension with diabetes mellitus complications. *Hypertension Research*. 2018; 41(3): 147–156. DOI: 10.1038/s41440-017-0008-y
3. Permyakov N.K., Yakovlev M.Yu. [Pathology of the digestive organs and systemic endotoxemia]. *Arkhiv patologii [Archives of Pathology]*. 1989; 51(12): 74–79. (in Russian)
4. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin in the induction of type 1 diabetes]. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*. 2011; 37 (2): 138–141. (in Russian)
5. Chierico F., Rapini N., Deodati A., Matteoli M. C., Cianfarani S., Putignani L. Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(23): 14650. DOI: 10.3390/ijms232314650
6. Yakovlev M.Y. [Systemic endotoxemia. Homeostasis and general pathology]. Moscow: Nauka, 2021, 178 c. (in Russian)
7. Kumar P., Schroder E.A., Rajaram V.S., Harris E.N., Latha P. The Battle of LPS Clearance in Host Defense vs. Inflammatory Signaling. *Cells*. 2024; 13(18): 1590. DOI:10.3390/cells13181590
8. Aravindhan V., Viswanathan M., Namasivayam A., Sreedharan S., Subash B. 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
9. Zhang E., Wu Y. Metabolic memory: mechanisms and implications for diabetic vasculopathies. *Sci. China Life Sci.* 2014; 57(8): 845–851. DOI:10.1007/s11427-014-4710-6
10. 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
11. 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
12. Bolotskaya L.L., Bessmertnaya E.G., Shestakova M.V., Shamkhalova M.Sh., Nikankina L.V., Ilyin A.V., Glek I.S., Zolotukhin A.V., Dedov I.I. [Prospective 20-year follow-up assessing the development of retinopathy and nephropathy from the onset of type 1 diabetes: the contribution of glycemic control and «metabolic memory»]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2017; 89(10): 17–21. DOI: 10.17116/terarkh2017891017-21 (in Russian)
13. Fedulovs A., Pahirko L., Jekabsons K., Kunrade L., Valeinis J., Riekstina U., Pīrāgs V., Sokolovska J. 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
14. Lin M., Yiu W.H., Wu H.J., Chan L.Y., Leung J.C., Au W.S., Chan K.W., Lai K.N., Tang S.C. Toll-like receptor 4 promotes tubular inflammation in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23(1): 86–102. DOI:10.1681/ASN.2010111210
15. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Maisky I.A., Markelova M.M., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Directions for searching for means to reduce the concentration of endotoxin in the general hemocirculation]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2014; 12(4): 25–30. (in Russian)
16. Gordienko A.I., Khimich N.V., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V., Yakovlev M.Yu. [Polyreactive transformation of class G immunoglobulins as a vector for searching potential means of increasing the activity of anti-endotoxin immunity]. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*. 2020; 46(5): 107–114. DOI: 10.31857/S0131164620040050 (in Russian)
17. Morozov S.G., Sozinov A.S., Yakovlev M.Yu. [Microbiota-associated diseases as endotoxin-initiated pathology or intestinal factor of induction of systemic inflammation and progression of aging]. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*. 2024; 50(3): 138–157. DOI: 10.31857/S0131164624030113 (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>

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>

Загидулина Эмилия Рафиевна — 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>

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>