

# МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

## ДИСБАЛАНС ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

**Яцков И.А.,  
Белоглазов В.А.,  
Агеева Е.С.,  
Репинская И.Н.,  
Усеинова Р.Х.,  
Саенко Ю.С.**

Ордена Трудового Красного  
Знамени Медицинский институт  
им. С.И. Георгиевского Федеральное  
государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Крымский федеральный  
университет имени В.И. Вернадского»  
(295000, Республика Крым,  
г. Симферополь, бульвар Ленина, 5-7)

Автор, ответственный за переписку:  
**Яцков Игорь Анатольевич,**  
e-mail: egermd@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Количество пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) в Российской Федерации составляет 277,1 тысяч человек, и это число продолжает расти. Нарушение гликемии приводит к развитию окислительного стресса и повреждению стенок сосудистого русла, увеличивая сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД1. Поражение эндотелия и энтероцитов приводит к транслокации в системный кровоток бактериальных компонентов, в частности липополисахарида (ЛПС), и развитию состояния «метаболической эндотоксинемии», поддерживающей воспаление.

**Цель исследования.** Оценить уровень всех основных ЛПС-связывающих систем и уровня С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с СД1.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 92 пациента с верифицированным диагнозом – сахарный диабет 1-го типа. Также была сформирована группа контроля из 42 практически здоровых респондентов, которые по возрастному и половому признаку были сопоставимы с группой СД1. Пациентам обеих групп было проведено исследование биоматериала (плазмы крови) методом иммуноферментного анализа (ИФА) для определения уровня липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), бактерицидного белка, повышающего проницаемость (ВРП) и sCD14, а также маркера системного воспаления – СРБ.

**Результаты.** У пациентов с СД1 наблюдалось статистически значимое увеличение уровней ЛСБ и sCD14 по сравнению с соответствующими показателями группы контроля ( $p < 0,001$ ). Уровень ВРП был значительно ниже в группе пациентов с СД1, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ). В группе СД1 был зарегистрирован статистически более высокий уровень СРБ – 0,81 (0,43–2,07) по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Полученные нами результаты свидетельствуют о нарушении регуляции и наличии дисбаланса ЛПС-связывающих систем у пациентов с СД1. Также выявлен значительно более высокий уровень СРБ у пациентов с СД1, что подтверждает наличие низкоинтенсивного воспаления у данных пациентов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, эндотоксин, липополисахарид, дисбаланс, воспаление

Статья поступила: 06.05.2024  
Статья принята: 12.05.2025  
Статья опубликована: 17.07.2025

**Для цитирования:** Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Репинская И.Н., Усеинова Р.Х., Саенко Ю.С. Дисбаланс эндотоксин-связывающих систем у пациентов с диабетом 1-го типа. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 91-98. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.9

## IMBALANCE OF ENDOTOXIN-BINDING SYSTEMS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES

**Yatskov I.A.,  
Beloglazov V.A.,  
Ageeva E.S.,  
Repinskaya I.N.,  
Useinova R.Kh.,  
Saenko Yu.S.**

Order of Labor Red Banner Medical  
Institute named after S.I. Georgievsky,  
V.I. Vernadsky Crimean Federal University  
(Lenin Blvd., 5-7, Simferopol, 295000,  
Republic of Crimea, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Igor A. Yatskov,**  
e-mail: egermd@yandex.ru

### RESUME

**Rationale.** The number of patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) in the Russian Federation is 277.1 thousand people, and this number continues to grow. Disturbance of glycemia leads to the development of oxidative stress and damage to the walls of the vascular channel, increasing cardiovascular risk in patients with DM1. Endothelial and enterocyte damage leads to translocation of bacterial components, particularly lipopolysaccharide (LPS), into the systemic bloodstream and the development of a state of “metabolic endotoxemia” that supports inflammation.

**The aim of the study.** To evaluate the levels of all major LPS-binding systems and C-reactive protein (CRP) levels in patients with DM1.

**Materials and methods.** The study included 92 patients with a verified diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A control group of 42 practically healthy respondents, who were comparable to the DM1 group in terms of age and gender, was also formed. Patients in both groups were examined for biomaterial (blood plasma) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to determine the level of lipopolysaccharide-binding protein (LBP), bactericidal permeability-increasing protein (BPI) and sCD14, as well as a marker of systemic inflammation – CRP.

**Results.** In patients with DM1, there was a statistically significant increase in the levels of LBP and sCD14 compared to the corresponding indicators of the control group ( $p < 0.001$ ). BPI levels were significantly lower in the group of patients with DM1 than in the control group ( $p < 0.001$ ). The DM1 group had a statistically higher CRP level of 0.81 (0.43–2.07) compared to the control group ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Our results indicate the dysregulation and imbalance of LPS-binding systems in patients with DM1. We also found a significantly higher level of SRB in patients with DM1, which confirms the presence of low-intensity inflammation in these patients.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, endotoxin, lipopolysaccharide, imbalance, inflammation

Received: 06.05.2024  
Accepted: 12.05.2025  
Published: 17.07.2025

**For citation:** Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Repinskaya I.N., Useinova R.Kh., Saenko Yu.S. Imbalance of endotoxin-binding systems in patients with type 1 diabetes. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 91-98. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.9

Согласно последним данным, количество пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) в Российской Федерации составляет 277,1 тысяч человек, и это число продолжает расти [1]. Наблюдается ухудшение тенденций в показателях динамики смертности, особенно в женской популяции, где средний возраст умерших с СД1 за период с 2010 по 2022 гг. снизился с 62,1 до 56,0 лет [1]. СД1 характеризуется абсолютным дефицитом инсулина, вызванным потерей инсулин-продуцирующих бета-клеток поджелудочной железы, наличием микро- и макрососудистых осложнений вследствие гликозилирования белков и других структурных молекул, что приводит к нарушению функции органов и тканей [2]. Безусловно, золотым стандартом лечения данной патологии является заместительная терапия препаратами инсулина [2]. Однако не всем пациентам по ряду причин удается достичь целевых показателей гликированного гемоглобина. Нарушение гликемии в дополнение к низкоинтенсивному воспалению и дислипидемии приводит к развитию окислительного стресса и повреждению стенок сосудистого русла, увеличивая сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД1 [3]. Поражение органов – «барьеров», таких как тонкий кишечник, а также нарушение микробного состава в тонком кишечнике, приводит к увеличению транслокации в лимфу и системный кровоток бактериальных компонентов, в частности, липополисахарида (ЛПС, эндотоксин) грамотрицательной флоры и развитию состояния «метаболической эндотоксинемии» [4, 5, 6]. «Метаболическая эндотоксинемия» характеризуется повышенным уровнем ЛПС в плазме крови на уровне в 10–50 раз ниже, чем при септических состояниях [7]. Несмотря на низкий уровень ЛПС, происходит постоянная активация пути, опосредованного растворимыми рецепторами CD14 (sCD14) и толл-подобным рецептором 4-го типа (TLR4), что сопровождается персистирующим низкоинтенсивным воспалением, изменением архитектоники экстрацеллюлярного матрикса поджелудочной железы, развитием эндотелиальной дисфункции и сосудистого воспаления [7, 8]. Отечественные авторы в 2011 году выявили практически десятикратное повышение ЛПС в крови пациентов на момент манифестации СД1 по сравнению с группой здоровых субъектов, свидетельствующее о наличии эндотоксиновой агрессии у пациентов с СД1 [9]. На данный момент существуют единичные публикации, проливающие свет на состояние эндотоксинемии и ЛПС-связывающих систем у пациентов с СД1, и они по большей части сконцентрированы на описании уровня ЛПС и антител к ЛПС (EndoCAb) [10, 11].

Вышеизложенное обосновывает интерес к изучению не только самого ЛПС, но и связывающих его систем в совокупности, как факторов, влияющих на воспаление при СД1.

В связи с этим нами была предпринята попытка оценки всех основных ЛПС-связывающих систем и уровня маркера системного воспаления – С-реактивного белка у пациентов с СД1.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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. Всем пациентам при поступлении в стационар был проведен забор биологического материала (плазмы крови). Также была сформирована группа контроля из 42 практически здоровых респондентов, которые по возрастному и половому признаку были сопоставимы с группой пациентов с СД1. Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Критерием включения в группу пациентов СД1 был верифицированный диагноз – сахарный диабет 1-го типа.

Критериями включения в контрольную группу были нормальный метаболизм глюкозы, определяемый как уровень глюкозы натощак  $\leq 5,6$  ммоль и HbA1c  $\leq 5,7$  %, а также отсутствие известных или документированных аутоиммунных, сердечно-сосудистых или других хронических заболеваний.

Критериями исключения для обеих групп исследования 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).

Пациентам обеих групп было проведено исследование биоматериала (плазмы крови) методом иммуноферментного анализа (ИФА) для определения уровня основных липополисахарид-связывающих систем (липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), бактерицидного белка, повышающего проницаемость (BPI) и sCD14) и маркера системного воспаления – СРБ.

Содержание таких показателей как ЛСБ (нг/мл), BPI (пг/мл), sCD14 (пг/мл), СРБ (мг/л) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA производства Cloud Clone corp. (Ухань, Хубей, Китай).

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 одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», (г. Симферополь) 23 января 2024 г., протокол № 1.

Статистический анализ полученных данных производился с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Для сравнения частот качественных признаков использовался тест  $\chi^2$  Пирсона, либо точный критерий Фишера при минимальном значении ожидаемого 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  $p \geq 0,1$ , за ненормальное распределение принимали значение W-критерия  $p < 0,1$ . При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок. Статистически значимыми считали показатели при  $p < 0,05$ . Был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $r$  и  $p$ -значение значимости связи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что у пациентов с СД1 наблюдалось статистически значимое увеличение уровней ЛСБ и sCD14 по сравнению с соответствующими показателями группы контроля ( $p < 0,001$ ) (рис. 1, 2).

Уровень ВРІ был значительно ниже (в 6,9 раз) в группе пациентов с СД1, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ) (рис. 3).

ТАБЛИЦА 1

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Признаки		Группа № 1 СД1 (n = 92)	Группа № 2 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 Me (Q1-Q3)		34,5 (23,0–47,0)	29 (18–36)	0,082
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Me (Q1-Q3)		23,0 (21,0–26,7)	22,5 (20,5–25)	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 Me (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: ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия.

TABLE 1

### CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

ТАБЛИЦА 2

### ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С СД1 И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ (ME (Q1-Q3))

Маркеры	Группа № 1 СД1 (n = 92)	Группа № 2 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: \* – результаты достоверны при  $p < 0,05$ .

TABLE 2

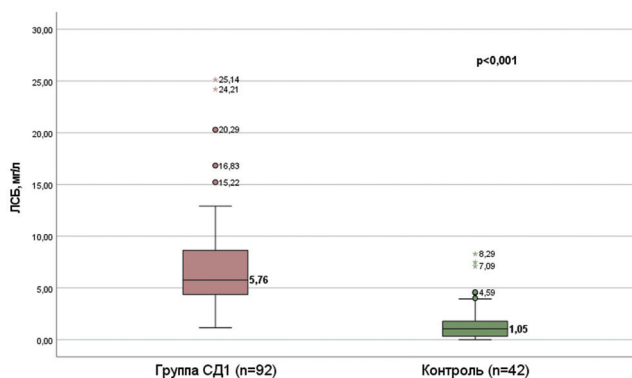
### INDICATORS OF ENDOTOXIN-BINDING SYSTEMS IN PATIENTS WITH DM1 AND CONTROL GROUPS (ME (Q1-Q3))

Уровень СРБ в обеих группах был ниже 5 мг/л, что соответствует нормальным значениям. Однако в группе СД1 был зарегистрирован статистически более высокий уровень СРБ – 0,81 (0,43–2,07) по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) (рис. 4).

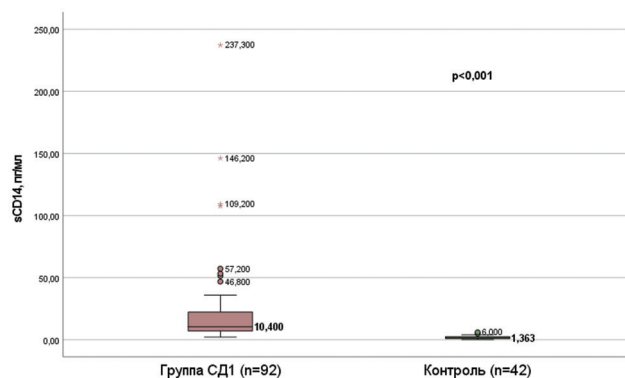
Корреляционный анализ выявил наличие статистически значимой прямой корреляционной связи между показателями ЛСБ и СРБ ( $\rho = 0,511$ ;  $p < 0,001$ ) в группе контроля. Связь оценивалась как заметная по шкале Чеддока. В группе пациентов с СД1 статистически значимых корреляционных связей зарегистрировано не было (табл. 3).

Полученные нами данные подтверждают наличие значимых различий в состоянии ЛПС-связывающих систем у пациентов с СД1 и у относительно здоровых людей. Повышенные по сравнению с контрольной группой уровни ЛСБ и sCD14 являются косвенными

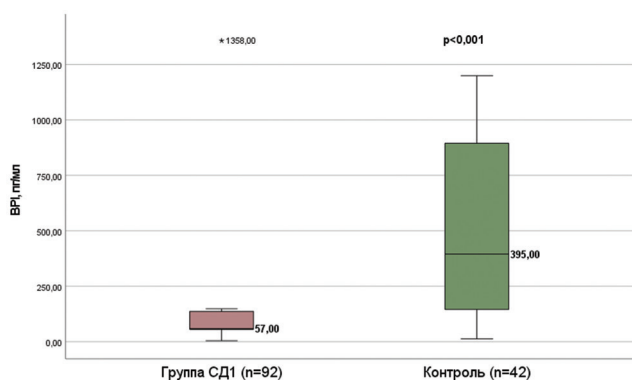
признаками усиленной транслокации ЛПС в системный кровоток и развития эндотоксинемии у пациентов с СД1. Данное состояние ведет к активации транскрипционных факторов, в частности, ядерного фактора «каппа-би» (NF-kB), ассоциированного с формированием провоспалительного ответа, что подтверждается зарегистрированным у пациентов статистически более высоким уровнем основного маркера системного воспаления – СРБ, а также развитию аутоиммунных реакций, способных усугублять течение аутоиммунной патологии, частным случаем которой и является СД1 [10]. Примечательным является факт отсутствия корреляционной связи между ЛСБ в группе пациентов с СД1, хотя данная связь прослеживается в группе контроля. Данная находка может свидетельствовать о наличии некоего дисбаланса и дисрегуляции в формировании ответа на транслокацию эндотоксина у пациентов с СД1.



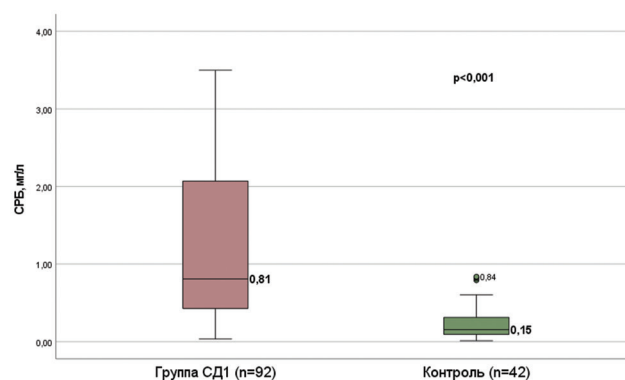
**РИС. 1.**  
Уровень ЛСБ в плазме пациентов с СД1 и группы контроля  
**FIG. 1.**  
The level of LBP in the plasma of patients with DM1 and the control group



**РИС. 2.**  
Уровень sCD14 в плазме пациентов с СД1 и группы контроля  
**FIG. 2.**  
Plasma level of sCD14 in patients with DM1 and control groups



**РИС. 3.**  
Уровень BPI в плазме пациентов с СД1 и группы контроля  
**FIG. 3.**  
Plasma level of BPI in patients with DM1 and control group



**РИС. 4.**  
Уровень СРБ в плазме пациентов с СД1 и группы контроля  
**FIG. 4.**  
Plasma level of CRP in patients with DM1 and control groups

ТАБЛИЦА 3

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ИЗУЧАЕМЫМИ МАРКЕРАМИ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА И ГРУППЕ КОНТРОЛЯ

TABLE 3

CORRELATIONS BETWEEN THE STUDIED MARKERS IN THE GROUP OF PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND THE CONTROL GROUP

	СРБ, мг/л	ЛСБ, мг/л	ВРІ, пг/мл	sCD14, пг/мл
СРБ, мг/л	-	-0,032 (0,511*)	0,05 (0,107)	0,056 (-0,147)
ЛСБ, мг/л	-0,032 (0,511*)	-	0,078 (-0,64)	-0,065 (0,184)
ВРІ, пг/мл	0,05 (0,107)	0,078 (-0,64)	-	0,196 (0,212)
sCD14, пг/мл	0,056 (-0,147)	-0,065 (0,184)	0,196 (0,212)	-

Примечание: \* – результаты достоверны при  $p < 0,01$ ; в скобках указан коэффициент ранговой корреляции Спирмена для группы контроля.

Ранее в работе Aravindhan V. с соавт. был выявлен значительно более высокий уровень циркулирующего в крови ЛПС у пациентов с СД1 по сравнению со здоровыми субъектами ( $p = 0,03$ ) [11]. Однако, в отличие от показателей, зарегистрированных в нашем исследовании, авторы не выявили статистических отличий в уровнях sCD14 между группами ( $p = 0,61$ ), а показатель ЛСБ был значительно ниже в группе пациентов с СД1 ( $p < 0,001$ ). Также в работе отмечается повышение уровней провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 $\beta$  и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) у пациентов с СД1 и наличие прямой корреляционной связи между уровнем ЛПС и ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,312$ ;  $p = 0,009$ ), ИЛ-6 ( $r = 0,245$ ;  $p = 0,041$ ) и ИЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,428$ ;  $p < 0,001$ ) [11]. Оценка связи уровня ЛСБ и СРБ в данной работе не проводилась.

В недавней работе Fedulovs A. с соавт. был проведен анализ уровня ЛПС, ЛСБ, антиэндотоксиновых коровых антител (EndoCAb IgG и IgM), и СРБ в крови у 74 пациентов с СД1 в зависимости от наличия признаков метаболического синдрома (МС), а также у 33 здоровых респондентов [12]. Авторы сообщили о более высоком уровне ЛПС у пациентов с СД1 и признаками МС по сравнению с пациентами без МС (0,42 (0,35–0,56) и 0,34 (0,3–0,4), соответственно,  $p = 0,009$ ). Аналогично нашему исследованию были выявлены более высокие уровни СРБ ( $p = 0,002$ ) у пациентов с СД1 по сравнению с группой контроля. В отличие от ситуации в контрольной группе, уровень ЛПС не коррелировал с уровнем ЛСБ в группе СД1. Интересным является факт выявленной корреляции между СРБ и ЛСБ ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,002$ ) в группе СД1, и отсутствии данной связи в контрольные группы, что полностью противоречит полученным нами данным [12].

В исследовании Lassenius M.I. с соавт. активность ЛПС в сыворотке пациентов с СД1 положительно коррелировала с уровнем СРБ в трех исследуемых когортах, что позволяет предположить, что «низкоинтенсивное

воспаление» в некоторой степени объясняется воздействием структурных компонентов грамотрицательных бактерий у данных пациентов [13]. Состояние ЛПС-связывающих систем в работе не проводилось.

Devaraj S. с соавторами также сообщили о значительном повышении у пациентов с СД1 уровня циркулирующего ЛПС по сравнению с таковыми в контрольной группе. В дополнение было выявлено увеличение концентрации белка теплового шока 60 (Hsp60) и группового блока высокой подвижности 1 (HMGB1) по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно) [14].

В работе Гордиенко А.И. с соавт. описано нарушение гуморального антиэндотоксинового иммунитета. Авторами установлено, что у 40,8 % больных СД1 повышенная концентрация СРБ ассоциирована с существенным снижением уровней сывороточных антиэндотоксиновых антител классов А, М и G [15].

Особый интерес представляют результаты определения уровня ВРІ у пациентов с СД1, представленные в нашем исследовании. По данным литературы, ВРІ способен влиять на неоангиогенез, замедляя развитие новых сосудов микроциркуляторного русла и подавлять сигнальный путь ЛПС-sCD14-TLR4, запускающий провоспалительный каскад [16]. Выявленное нами снижение ВРІ у пациентов с СД1 может способствовать развитию микроангиопатий и низкоинтенсивного воспаления, что существенно дополняет существующие механизмы взаимодействия ЛПС-связывающих систем при СД1. Так как ВРІ является своего рода антагонистом ЛСБ, конкурируя с ним за связывание ЛПС и нивелируя провоспалительный ответ на эндотоксин, его снижение ведет к смещению баланса в сторону воспаления [17].

Некоторые противоречия между полученными ранее в работах данных и результатах нашего исследования можно объяснить возможным наличием полиморфного ответа на ЛПС среди пациентов с СД1, и наличием иммунологических ЛПС-ассоциированных эндотипов

заболевания. Однако практически все работы сходны в одном: уровень ЛПС в крови пациентов с СД1 значительно превышает данный показатель у здоровых людей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о нарушении регуляции и наличии дисбаланса ЛПС-связывающих систем у пациентов с СД1. Также выявлен значительно более высокий уровень СРБ у пациентов с СД1, что подтверждает наличие низкоинтенсивного воспаления у данных пациентов. Учитывая некоторую противоречивость в представленных ранее зарубежных данных, перспективным является более детальное и углубленное изучение ЛПС-связывающих систем у пациентов с СД1, включающее изучение полиморфизмов генов рецепторов и молекул, участвующих в метаболизме эндотоксина, а также факторов, способствующих увеличению или снижению транслокации ЛПС в системный кровоток через кишечный барьер.

### 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.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023; 26(2): 104-123. doi: 10.14341/DM13035
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Introduction and Methodology: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023; 46(1): S1-S4. doi: 10.2337/dc23-Sint
3. Huang Q, Yang D, Deng H, Liang H, Zheng X, Yan J, et al. Association between Metabolic Syndrome and Microvascular Complications in Chinese adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2022; 46(1): 93-103. doi: 10.4093/dmj.2020.0240
4. Del Chierico F, Rapini N, Deodati A, Matteoli MC, 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
5. Monsted MO, Falck ND, Pedersen K, Buschard K, Holm LJ, Haupt-Jorgensen M. Intestinal permeability in type 1 diabetes: an updated comprehensive overview. *J Autoimmun*. 2021; 122: 102674. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102674
6. Gomes JMG, Costa JA, Alfenas RCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism*. 2017; 68: 133-144. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.009
7. Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Половинкина В.В. Метаболическая эндотоксемия: возможные причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(3): 320-326. [Beloglazov VA, Yatskov IA, Kumelsky ED, Polovinkina VV. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences. *Obesity and metabolism*. 2021; 18(3): 320-326. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12750
8. He Y, Ou Z, Chen X, Zu X, Liu L, Li Y, et al. LPS/TLR4 Signaling Enhances TGF- $\beta$  Response through downregulating BAMBI during Prostatic Hyperplasia. *Sci Rep*. 2016; 31(6): 27051. doi: 10.1038/srep27051
9. Okorokov PL, Anikhovskaia IA, Volkov IE, Yakovlev MI. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus. *Hum Physiol*. 2011; 37(2): 247-249. doi: 10.1134/S0362119711020137
10. Tang J, Xu L, Zeng Y, Gong F. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2021; 91: 107272. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107272
11. 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
12. Fedulovs A, Pahirko L, Jekabsons K, Kunrade L, Valeinis J, Riekstina U, et al. 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
13. Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K, Pussinen PJ, Syrjänen J, Forsblom C, et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011; 34(8): 1809-1815. doi: 10.2337/dc10-2197
14. Devaraj S, Dasu MR, Park SH, Jialal I. Increased levels of ligands of Toll-like receptors 2 and 4 in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52(8): 1665-1668. doi: 10.1007/s00125-009-1394-8
15. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В. Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксического иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа. *Пат. Физ. Эксп. Тер*. 2016; 60(3): 61–67. [Gordienko AI, Beloglazov VA, Kubyshkin AV. Imbalance of humoral antiendotoxin immunity and low-intensity inflammation in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Pat. Phys. Exp. Ter*. 2016; 60(3): 61-67. (In Russ.)].
16. Sun Q, Li T, Li Y, Wei L, Zhang M, Deng S. Bactericidal / Permeability-increasing protein improves cognitive impairment in diabetic mice via blockade of the LPS-LBP-TLR4 signaling pathway. *Front Physiol*. 2021; 11: 718. doi: 10.3389/fphys.2020.00718
17. 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

**Сведения об авторах**

**Яцков Игорь Анатольевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: egermd@yandex.ru, <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, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: biloglazov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

**Агеева Елизавета Сергеевна** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой биологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: ageevaeliz@rambler.ru, <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 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: repinskaya.irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6200-1699>

**Усеинова Реан Хайриевна** – ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: rean98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>

**Саенко Юлия Сергеевна** – студент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: julia.saenko@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5304-6112>

**Information about authors**

**Igor A. Yatskov** – Cand. Sc. (Med.), Associate professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: egermd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

**Vladimir A. Beloglazov** – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: biloglazov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

**Elizaveta S. Ageyeva** – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Biology of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: ageevaeliz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

**Irina N. Repinskaya** – Assistant of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: repinskaya.irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6200-1699>

**Rean Kh. Useinova** – Assistant of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: rean98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>

**Yulia S. Saenko** – Student of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: julia.saenko@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5304-6112>