

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩИЕ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

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

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,
Россия)

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

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Нарушение гликемии при сахарном диабете 1-го типа (СД1) приводит к развитию окислительного стресса и повреждению барьерных органов для липополисахарида (ЛПС), что сопровождается повышенной его транслокацией в системный кровоток, индуцируя сосудистое поражение.

Цель исследования. Определение влияния уровня основных липополисахарид-связывающих систем на риск развития макро- и микрососудистых осложнений СД1.

Материалы и методы. В исследование было включено 92 пациента с верифицированным диагнозом Сахарный диабет 1-го типа. Пациентам было проведено исследование биоматериала (плазмы крови) методом иммуноферментного анализа (ИФА) для определения уровня липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), бактерицидного белка, повышающего проницаемость (BPI) и sCD14, а также маркера системного воспаления – СРБ. Для оценки качества эффективности прогностической модели, а также для нахождения оптимальной точки (точка cut-off) порогового значения уровня исследуемых маркеров применялся ROC-анализ с построением ROC-кривой.

Результаты. В результате ROC-анализа выявлены статистически значимые модели взаимосвязи уровня ЛСБ периферической крови с риском развития артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с СД1 ($p = 0,014$), а также взаимосвязи уровня ЛСБ и sCD14 периферической крови с риском развития диабетической нефропатии (ДН) у пациентов с СД1 ($p = 0,042$ и $p = 0,048$).

Заключение. Нами выявлено наличие статистически значимого влияния концентрации ЛСБ и sCD14 на развитие сосудистых поражений у пациентов с СД1, при этом снижение уровня основных ЛПС-связывающих систем сопровождается повышением риска развития АГ и ДН. Липополисахарид грамотрицательной флоры играет важную роль в развитии осложнений СД1, что во многом связано с особенностями ответа на ЛПС в условиях гипергликемии и нарушения функции нормального ответа на ЛПС, сопровождающегося защитными реакциями и последующим клиренсом ЛПС.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, осложнения, нефропатия, артериальная гипертензия, эндотоксин, липополисахарид, дисбаланс

Статья поступила: 25.03.2025
Статья принята: 06.08.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Усеинова Р.Х., Репинская И.Н., Усаченко Ю.В. Липополисахарид-связывающие системы в патогенезе сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Acta biomedica scientifica. 2025; 10(5): 107-113. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.12

LIPOPOLYSACCHARIDE-BINDING SYSTEMS IN THE PATHOGENESIS OF VASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

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

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. Disturbance of glycemia in type 1 diabetes mellitus (DM1) leads to the development of oxidative stress and damage to the barrier organs for lipopolysaccharide (LPS), which is accompanied by its increased translocation into the systemic bloodstream, inducing vascular damage.

The aim. Determination of the influence of the level of major lipopolysaccharide-binding systems on the risk of macro- and microvascular complications of DM1.

Materials and methods. The study included 92 patients with a verified diagnosis of type 1 diabetes mellitus. Patients underwent examination of 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. ROC-analysis with ROC-curve construction was used to assess the quality of the prognostic model efficiency, as well as to find the optimal point (cut-off point) of the threshold value of the level of the investigated markers.

Results. ROC-analysis revealed statistically significant patterns of relationship between peripheral blood LBP level and risk of arterial hypertension (AH) in patients with DM1 ($p = 0.014$), as well as relationship between peripheral blood LBP and sCD14 level and risk of diabetic nephropathy (DN) in patients with DM1 ($p = 0.042$ and $p = 0.048$).

Conclusion. We have revealed a statistically significant influence of LBP and sCD14 concentrations on the development of vascular lesions in DM1, with a decrease in the level of the main LPS-binding systems accompanied by an increased risk of AH and DN. Lipopolysaccharide of Gram-negative flora plays an important role in the development of complications of DM1, which is largely due to the peculiarities of the response to LPS under conditions of hyperglycemia and dysfunction of the normal response to LPS, accompanied by protective reactions and subsequent clearance of LPS.

Key words: type 1 diabetes mellitus, complications, nephropathy, arterial hypertension, endotoxin, lipopolysaccharide, imbalance

Received: 25.03.2025
Accepted: 06.08.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Useinova R.Kh., Repinskaya I.N., Usachenko Yu.V. Lipopolysaccharide-binding systems in the pathogenesis of vascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 107-113. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.12

Последние исследования показывают, что в России число людей, страдающих от диабета первого типа (СД1), достигло 277,1 тысяч и продолжает увеличиваться [1]. В частности, ухудшается ситуация с уровнем смертности среди женщин с СД1, где средний возраст умерших за последние 12 лет сократился с 62,1 до 56 лет [1]. Индивиды, страдающие СД1, сталкиваются со значительно увеличенным риском преждевременного появления высокого артериального давления по сравнению со здоровыми людьми. В группе молодых лиц с СД1 наблюдается повышенная распространенность артериальной гипертензии (АГ) (4–7 %), в отличие от тех, кто не имеет диабета (1–5 %) [2]. Это обусловлено долгосрочной гипергликемией, появлением диабетической нефропатии, окислительным стрессом, нарушениями в обмене липидов и повреждением структуры сосудов. Высокое артериальное давление индуцирует возникновение как микро-, так и макрососудистых осложнений у больных СД1 [3].

В большинстве случаев у людей, страдающих СД1, высокое артериальное давление начинает проявляться одновременно с появлением альбуминурии, что свидетельствует о почечной природе гипертензии. Вместе с тем, необходимо отметить, что объяснить развитие гипертензии у больных СД1 только развитием нефропатии, не представляется возможным [4]. Следовательно, диабетическая нефропатия не является универсальным фактором, влияющим на развитие гипертонии у больных с СД1. Помимо этого, на развитие гипертензии у пациентов с СД1 влияют такие факторы как окислительный стресс, воздействие конечных продуктов гликирования, эндотоксинов, а также накопление внутриклеточных малых фракций липопротеинов, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции [5]. Эти процессы вносят свой вклад в развитие сосудистых поражений, что, в свою очередь, повышает риск гипертонии.

В реальной клинической практике достижение оптимальных уровней гликированного гемоглобина не всегда возможно для всех больных из-за различных обстоятельств. Комбинация нарушенного уровня глюкозы в крови, низкоинтенсивного воспаления и нарушения липидного обмена может привести к окислительному стрессу и повреждению сосудистой системы, что, в свою очередь, увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, страдающих СД1 [6]. Вред, наносимый жизненно важным органам, в частности, тонкому кишечнику, а также изменение микробного баланса в нем, может привести к повышенной транслокации бактериальных элементов, таких как липополисахариды (эндотоксины) грамотрицательных бактерий, в лимфатическую и кровеносную системы, вызывая таким образом развитие «метаболической эндотоксинемии» [7].

Даже при сравнительно низкой концентрации ЛПС наблюдается стабильное включение механизма, связанного с растворимыми рецепторами CD14 (sCD14) и толл-подобными рецепторами четвертого

типа (TLR4) [8]. Это сопряжено с продолжительным воспалением низкой интенсивности, модификацией структуры экстрацеллюлярного матрикса в поджелудочной железе, появлением нарушений в функционировании эндотелия и воспалительных процессов в сосудах.

В 2011 году исследования, проведенные российскими учеными, показали, что уровень ЛПС в крови у людей, у которых только что манифестировал СД1, превышает аналогичный показатель у здоровых индивидов в десять раз [9]. Это указывает на то, что пациенты с СД1 подвергаются воздействию эндотоксиновой агрессии. На сегодняшний день имеется лишь небольшое количество исследований, освещающих проблему эндотоксинемии и механизмов связывания ЛПС у людей, страдающих СД1 [10-13]. Эти работы в основном сосредоточены на анализе уровней ЛПС, антител к ЛПС (EndoCAb) и уровню системного воспаления, но не затрагивают проблему связи ЛПС и сосудистых поражений у пациентов с СД1.

В связи с этим, **целью нашего исследования** являлось определение влияния уровня основных липополисахарид-связывающих систем на риск развития макро- и микрососудистых осложнений 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).

Критерием включения в группу пациентов с СД1 был верифицированный диагноз Сахарный диабет 1-го типа.

Критериями исключения в исследование были возраст старше 50 лет, беременность, наличие онкологических заболеваний, воспалительные заболевания кишечника в анамнезе, клинические признаки острого воспаления и лихорадка (табл. 1).

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

Пациентам 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 ЛСБ (нг/мл), BPI (пг/мл), sCD14 (пг/мл) и 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 прав 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.

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

Признаки	СД1 (n = 92)
	1
Пол	Муж. абс. (%)
	Жен. абс. (%)
Возраст (полных лет) Me [Q1;Q3]	34,5 [23,0;47,0]
ИМТ, кг/м ² Me [Q1;Q3]	23,0 [21,0;26,7]
Достижение целевых цифр НbA1с, абс. (%)	16 (18,0)
Достижение целевых цифр ЛПНП, абс. (%)	20 (21,7)
ИБС: стенокардия напряжения, абс. (%)	6 (6,52)
Ангиопатия нижних конечностей, абс. (%)	38 (41,3)
АГ, абс. (%)	32 (34,78)
Нефропатия, абс. (%)	73 (79,3)
Ретинопатия, абс. (%)	68 (73,9)
Полинейропатия, абс. (%)	66 (71,7)
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.

Статистический анализ полученных данных производился с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Для сравнения частот качественных признаков использовался тест χ^2 Пирсона, либо точный критерий Фишера при минимальном значении ожидаемого явления менее 10. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$. Для оценки качества эффективности прогностической модели, а также для нахождения оптимальной точки (точка cut-off) порогового значения уровня исследуемых маркеров, применялся ROC-анализ с построением ROC-кривой. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате ROC-анализа взаимосвязи уровня ЛСБ периферической крови с риском развития АГ у пациентов с СД1, площадь под ROC-кривой составила $0,771 \pm 0,084$ с 95% ДИ: 0,605–0,936. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,014$) (рис. 1). Пороговое значение концентрации сывороточного ЛСБ в точке cut-off составило 5,65 мг/л. При уровне ЛСБ менее или равном данному значению прогнозировался высокий риск АГ. Чувствительность и специфичность метода составили 80,0 % и 70,8 % соответственно.

Модели ROC-кривых влияния sCD14, ВР1 и СРБ не были статистически достоверными ($p > 0,05$).

ROC-анализ взаимосвязи уровня ЛСБ и sCD14 периферической крови с риском развития ДН у пациентов с СД1, площади под ROC-кривой для ЛСБ и sCD14 составили $0,740 \pm 0,099$ с 95% ДИ: 0,547–0,934 и $0,702 \pm 0,097$ с 95% ДИ: 0,511–0,893 соответственно. Полученные модели были статистически значимыми ($p = 0,042$ и $p = 0,048$) (рис. 2). Пороговое значение концентрации сывороточного ЛСБ в точке cut-off составило 6,81 мг/л. Пороговое значение уровня sCD14 в точке cut-off составило 10,6 пг/мл. При уровнях ЛСБ и sCD14 менее или равным данным значениям прогнозировался высокий риск ДН. Чувствительность и специфичность метода для ЛСБ составили 69,2 % и 75,0 % соответственно. Для sCD14 чувствительность и специфичность метода составили 73,1 % и 75,0 % соответственно.

Модели ROC-кривых влияния ВР1 и СРБ не были статистически достоверными ($p > 0,05$).

Результаты нашего исследования подтверждают наличие влияния основных липополисахарид-связывающих систем, а именно ЛСБ и sCD14 на риск развития ДН и АГ у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Интересным является факт обратной зависимости, чем ниже показатели ЛПС-связывающих систем, тем выше риск развития АГ.

Согласно литературным данным, уровень ЛПС в крови пациентов с СД1 значительно превышает данный показатель у здоровых людей, а также коррелирует с уровнем воспаления [10-13]. Однако

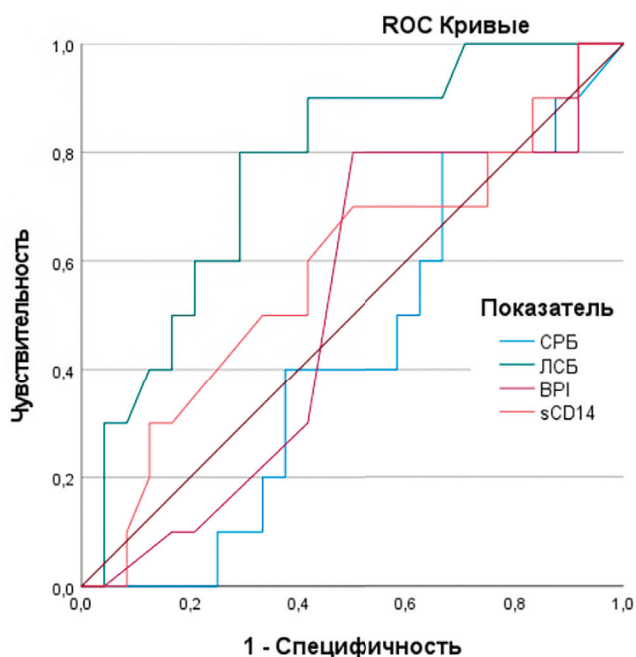


РИС. 1.
ROC-кривые зависимости риска развития артериальной гипертонии от уровня липополисахарид-связывающих систем
FIG. 1.
ROC-curves of the dependence of the risk of arterial hypertension on the level of lipopolysaccharide-binding systems

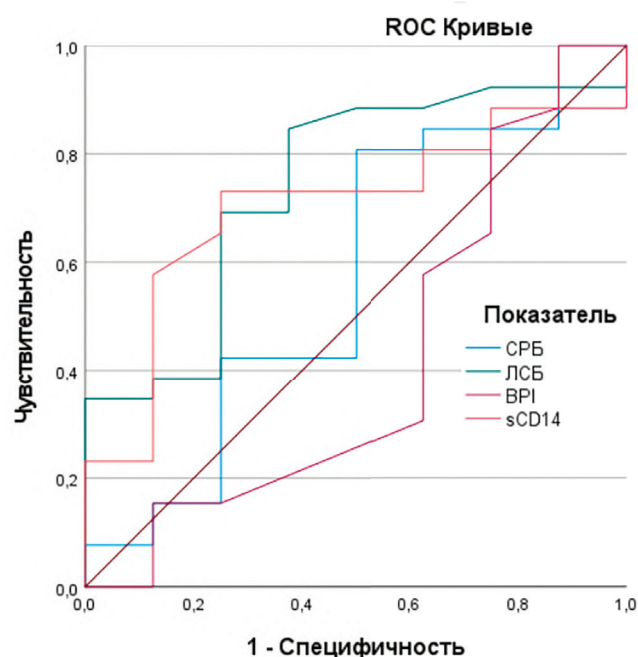


РИС. 2.
ROC-кривые зависимости риска развития диабетической нефропатии от уровня липополисахарид-связывающих систем
FIG. 2.
ROC-curves of the dependence of the risk of diabetic nephropathy on the level of lipopolysaccharide-binding systems

даже с учетом повышенного ЛПС, Aravindhan V. с соавт. не выявили статистических отличий в уровнях sCD14 между пациентами с СД1 и группой контроля ($p = 0,61$), а показатель ЛСБ был даже значительно ниже в группе пациентов с СД1 ($p < 0,001$). К тому же авторы отметили повышение уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) у пациентов с СД1 и наличие прямой корреляционной связи непосредственно между уровнем ЛПС и ФНО- α ($r = 0,312$; $p = 0,009$), ИЛ-6 ($r = 0,245$; $p = 0,041$) и ИЛ-1 β ($r = 0,428$; $p < 0,001$) [10].

Рецептор CD14, возможно, занимает определяющее место во влиянии ЛПС на эндотелий и прогрессию атеросклеротических изменений. По данным литературы уровни растворимого CD14 (sCD14) напрямую коррелируют с развитием атероматозных бляшек в сонных артериях, а также с показателями жесткости аорты [14]. Считается, что CD14 не экспрессируется на эндотелиальных клетках, и основное взаимодействие с ЛПС осуществляется через sCD14 [15], однако есть сообщения об экспрессии CD14 *in vitro* на эндотелиальных клетках пупочной вены человека [16], а также на поверхности гладкомышечных клеток в коронарных артериях [17].

Также обнаружена ассоциация между уровнем ЛСБ в сыворотке крови и толщиной интимы сонной артерии, которая является широко используемым маркером

атеросклероза, что позволило предположить, что ЛСБ в сыворотке крови может быть предполагаемым фактором, связанным с развитием атеросклероза [18]. Другие исследования показали, что инфекции, сопровождающиеся низким соотношением ЛСБ/CD14, также могут быть связаны с развитием атеросклероза [15]. Наконец, ранее сообщалось, что низкое соотношение ЛСБ/CD14 связано с активацией как гладкомышечных, так и эндотелиальных клеток в коронарных артериях человека [17].

Однако не только CD14 опосредует влияние ЛПС на клетки сосудистого русла. В одном из исследований было обнаружено, что воздействие ЛПС на эндотелиальные клетки микрососудов дермы опосредовано TLR4, который экспрессируется на этих клетках [19]. Атеросклеротические бляшки, исследованные на различных животных моделях, а также у людей, подтвердили экспрессию TLR4, особенно на воспалительных макрофагах и эндотелиальных клетках [20]. Кроме того, исследования показали, что TLR4 экспрессируется на гладкомышечных и эндотелиальных клетках коронарных артерий и подкожных вен человека [21].

Существует предположение, что ЛСБ в комплексе с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) взаимодействуя со стабилином, опосредует каскад метаболических реакций, приводящих к инактивации и деградации ЛПС [22], однако полный патофизиологический «маршрут» и участники данных реакций все еще не установлены. Данную теорию также дополняет

факт наличия дисфункции ЛПВП у пациентов с СД1, в связи с чем комплекс ЛСБ-ЛПВП не обладает необходимым противовоспалительным потенциалом. Существуют данные о повышении кишечной проницаемости на фоне дефицита CD14, что может сказаться на повышении транслокации ЛПС в порталный, а далее системный кровоток и увеличить концентрацию ЛПС, способного поражать эндотелий сосудов [23].

По нашему мнению, у больных СД1 имеет место «истощение» или дисбаланс ЛПС-связывающих систем, при котором снижается клиренс и элиминация ЛПС, в связи с чем происходит непосредственное ЛПС-ассоциированное повреждение сосудистого русла. Феномен «истощения», может быть, с одной стороны, следствием повышенных концентраций циркулирующих ЛПС в крови пациентов с СД1 и чрезмерным расходом компонентов ЛПС-связывающих систем. С другой – длительная гипергликемия у больных СД1 может приводить к гликированию белков, нарушая их конформацию и функциональную активность, что также может потенциально произойти с ЛСБ и sCD14 [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами выявлено наличие статистически значимого влияния концентрации ЛСБ и sCD14 на развитие сосудистых поражений у пациентов с СД1, при этом снижение уровня основных ЛПС-связывающих систем сопровождается повышением риска развития АГ и ДН. Липополисахарид грамотрицательной флоры играет важную роль в развитии осложнений СД1, что во многом связано с особенностями ответа на ЛПС в условиях гипергликемии и нарушения функции нормального ответа на ЛПС, сопровождающегося защитными реакциями и последующим клиренсом ЛПС.

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. Lithovius R, Groop PH. The many faces of hypertension in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2023; 197: 110564. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110564
3. Yamazaki D, Hitomi H, Nishiyama A. Hypertension with diabetes mellitus complications. *Hypertens Res*. 2018; 41(3): 147-156. doi: 10.1038/s41440-017-0008-y
4. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension*. 2021; 78(5): 1197-1205. doi: 10.1161/HYPERTENSION-AHA.121.17981
5. Lespagnol E, Dauchet L, Pawlak-Chaouch M, et al. Early Endothelial Dysfunction in Type 1 Diabetes is accompanied by an impairment of Vascular Smooth Muscle Function: A Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2020; 11: 22-25. doi: 10.3389/fendo.2020.00203
6. Huang Q, Yang D, Deng H, Liang H, Zheng X. Association between Metabolic Syndrome and Microvascular Complications in Chinese Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Journal*. 2022; 46(1): 93-103. doi: 10.4093/dmj.2020.0240
7. 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
8. He Y, Ou Z, Chen X, Zu X, Liu L, Li Y, et al. LPS/TLR4 Signaling Enhances TGF- β 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 MYu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus. *Hum Physiol*. 2011; 37(2): 247-249. doi: 10.1134/S0362119711020137
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. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019; 20(4): 461-472. doi: 10.1007/s11154-019-09512-0
13. Yehualashet AS. Toll-like Receptors as a Potential Drug Target for Diabetes Mellitus and Diabetes-associated Complications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020; 13: 4763-4777. doi: 10.2147/DMSO.S274844
14. Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci*. 2021; 78(4): 1233-1261. doi: 10.1007/s00018-020-03656-y
15. Sharygin D, Koniaris LG, Wells C, Zimmers TA, Hamidi T. Role of CD14 in human disease. *Immunology*. 2023; 169(3): 260-270. doi: 10.1111/imm.13634
16. Zhu K, Wang B, Kan H, Li X, Wang X, Xu K, et al. Preliminary exploration of the role of CD14 mRNA in coronary artery injury in Kawasaki disease. *Am J Transl Res*. 2024; 16(11): 6867-6888. doi: 10.62347/GFSG6634
17. 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

18. Li T, Li X, Liu X, Yang J, Ma C. The elevated expression of TLR4 and MMP9 in human abdominal aortic aneurysm tissues and its implication. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021; 21(1): 378. doi: 10.1186/s12872-021-02193-1

19. Huang L, Li Y, Cheng Z, Lv Z, Luo S, Xia Y. PCSK9 Promotes Endothelial Dysfunction During Sepsis Via the TLR4/MyD88/NF- κ B and NLRP3 Pathways. *Inflammation.* 2023; 46(1): 115-128. doi: 10.1007/s10753-022-01715-z

20. Ferronato S, Scuro A, Fochi S, Orlandi E, Gomez-Lira M, Olivato S, et al. Expression of TLR4-PTGE2 signaling genes in atherosclerotic carotid plaques and peripheral blood. *Mol Biol Rep.* 2019; 46(1): 1317-1321. doi: 10.1007/s11033-018-4478-z

21. Rice JB, Stoll LL, Li WG, Denning GM, Weydert J, Charipar E, et al. Low-level endotoxin induces potent in-

flammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(9): 1576-82. doi: 10.1161/01.ATV.0000081741.38087.F9

22. Kumar P, Schroder EA, Rajaram MVS, Harris EN, Ganesan LP. The Battle of LPS Clearance in Host Defense vs. Inflammatory Signaling. *Cells.* 2024; 13(18): 1590. doi: 10.3390/cells13181590

23. Basic M, Buettner M, Keubler LM. Loss of CD14 leads to disturbed epithelial-B cell crosstalk and impairment of the intestinal barrier after E. coli Nissle monoassociation. *Sci Rep.* 2018; 8: 719. doi: 10.1038/s41598-017-19062-7

24. 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

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>

Усаченко Юлия Владимировна – кандидат медицинских наук, 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: muravskaya_yuliya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5904-986X>

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. Ageeva – 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 V. Usachenko – Cand. Sc. (Med.), 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: muravskaya_yuliya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5904-986X>