

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»**

На правах рукописи

Яцков Игорь Анатольевич

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ПЕРСНИФИЦИРОВАННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
КОРРЕКЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА**

3.1.33. – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

3.3.3. – Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Белоглазов Владимир Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор

Кубышкин Анатолий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор

член-корреспондент РАН

Симферополь – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1 Сахарный диабет 1-го типа и сердечно-сосудистый риск.....	20
1.2 Липополисахарид и микро-/макрососудистое поражение при СД1	41
1.3 Перспективы применения полифенолов винограда и минеральных вод при СД1.....	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	74
2.1 Формирование групп исследования.....	74
2.2 Методы исследования.....	80
2.2.1 Клинико-anamnestический анализ	80
2.2.2 Определение уровня эндотоксин-связывающих систем и вазоактивных факторов.....	80
2.2.3 Определение молекулярно-генетических особенностей генов исследуемых факторов.....	84
2.2.4 Статистическая обработка полученных результатов	87
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА.....	89
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ, ВАЗОАКТИВНЫХ ФАКТОРОВ И УРОВНЯ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ	98
4.1 Состояние эндотоксин-связывающих систем у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.....	98
4.2 Влияние уровня эндотоксин-связывающих систем у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на развитие сосудистых осложнений.....	106
4.3 Местный антиэндотоксиновый иммунитет у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа	113

4.4 Влияние достижения целевых значений HbA1c и ЛПНП на показатели липополисахарид-связывающих систем у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа	118
4.5 Влияние режима инсулинотерапии на лабораторные показатели у пациентов с СД1	125
4.5 Состояние вазоактивных факторов у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа	132
ГЛАВА. 5 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА.....	138
5.1 Влияние полиморфизма Arg25Pro гена ТФР-β на клинико-лабораторные проявления сахарного диабета 1-го типа.....	138
5.2 Особенности влияния полиморфизма Asp229Gly гена TLR4 на маркеры сосудистых изменений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа	145
5.3 Зависимость уровня бактерицидного/повышающего проницаемость белка от варианта полиморфизма гена VEGF-634G/C у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа	151
5.4 Влияние полиморфизма T330G гена IL-2 на уровень некоторых лабораторных маркеров у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.....	156
ГЛАВА. 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА «ФЭНОКОР» И МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «КРЫМСКАЯ МИНЕРАЛЬНАЯ» У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА	163
6.1 Эффективность применения полифенолов винограда у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.....	163
6.2 Оценка эффективности применения минеральных вод у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.....	169
ГЛАВА 7. ФОРМИРОВАНИЕ ПЕРСониФИЦИРОВАННОГО АЛГОРИТМА ЛЕЧЕБНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ	

МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА.....	175
7.1 Основные факторы кардиоваскулярного риска при сахарном диабете 1-го типа: от классических представлений к новой парадигме	176
7.2 Персонализированные подходы к лечению, реабилитации и профилактике на основе коррекции неклассических факторов риска	182
7.3 Персонализированный алгоритм снижения кардиоваскулярного риска у больных сахарным диабетом 1-го типа	185
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	195
ВЫВОДЫ.....	204
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	206
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	208
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	210
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	213

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

СД 1 типа (СД1) представляет собой аутоиммунное заболевание, имеющее генетическую предрасположенность, при котором происходит хроническое лимфоцитарное поражение островкового аппарата поджелудочной железы, с деструкцией β -клеток и развитием абсолютной инсулиновой недостаточности, со склонностью к развитию жизнеугрожающих состояний, в частности диабетического кетоацидоза (ДКА) [Петеркова В.А., 2020]. Заболеваемость и распространенность СД1 в мире, по данным отчета Международной федерации диабета [IDF, 2019 г.], растет с каждым годом. Общий годовой прирост больных СД1 за 2019 г. составил около 3%. Распространенность сахарного диабета 1 типа среди несовершеннолетних в мире достигает 1,1 миллиона человек. При этом каждый год регистрируется около 129 тысяч новых случаев у пациентов до 20 лет, и большую часть из них (98 тысяч) составляют дети младше 15 лет [IDF, 2019 г.].

Эпидемиологическое исследование 2023 года, проведенное под руководством академика И. И. Дедова, зафиксировало 277,1 тысячи пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Российской Федерации. Распространенность заболевания и уровень смертности продолжают расти. Тревогу вызывает снижение среднего возраста смерти, особенно среди женщин: с 2010 по 2022 год этот показатель сократился с 62,1 до 56,0 лет [Дедов И. И., 2023]. Реагируя на сложившуюся ситуацию, Совет по стратегическому развитию и национальным проектам на заседании 15 декабря 2022 года постановил запустить с 2023 года масштабную программу по борьбе с диабетом.

В связи с этим, на заседании Совета по стратегическому развитию и национальным проектам 15 декабря 2022 года было принято решение о запуске с 2023 года масштабной программы по борьбе с диабетом.

Основными медико-социальными проблемами, ассоциированными с СД1, являются снижение продолжительности жизни пациентов и высокая частота развития тяжелых, инвалидизирующих осложнений.

Терапия сахарного диабета 1 типа до настоящего времени является во многом не решенной клинической проблемой. Хотя в клиническую практику активно внедряются современные препараты инсулина, новые устройства для его введения и системы непрерывного мониторинга глюкозы, это далеко не всегда позволяет достичь целей терапии.

По данным комитета экспертов по сахарному диабету ВОЗ, диабет и его сосудистые осложнения будут постоянно увеличивающимся бременем здравоохранения и приведут его к кризису в XXI веке [American Diabetes Association, 2008].

Основными микрососудистыми осложнениями СД1 в РФ на данный момент являются диабетическая нейропатия (33,6%), ретинопатия (27,2%) и нефропатия (20,1%) [Дедов И.И., 2023].

Одним из факторов развития и прогрессирования сосудистых осложнений при СД1 является системное воспаление и окислительный стресс [Herder C., 2019]. Проспективные исследования также показывают, что различные формы иммунной активации предшествуют возникновению полинейропатии [Herder C., 2018], хронической болезни почек [Zoccali C., 2017; Colhoun H.M., 2018] и ретинопатии [Vujoyevic S., 2017; Rübsam A., 2018].

В этой связи перспективным представляется рассмотрение патогенеза осложнений СД1 с позиций "эндотоксиновой теории" М.Ю. Яковлева. Согласно данной концепции, развитие "эндотоксиновой агрессии" — избыточного поступления кишечных липополисахаридов (ЛПС) в кровоток — является универсальным фактором, инициирующим каскад системного воспаления, что может выступать независимым драйвером кардиоваскулярных катастроф при метаболических нарушениях [Яковлев М.Ю., 2003; Яковлев М.Ю., 2021; Маркелова М.М., и соавт., 2024].

Согласно клиническим рекомендациям по данной нозологии, специфической медицинской реабилитации пациентам с СД 1 не требуется, но необходимость в ней возникает при развитии осложнений заболевания [Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024]. Суть реабилитации неосложнённого СД1 заключается в достижении нормогликемии. Именно неконтролируемая гипергликемия является основной причиной прогрессирующего поражения органов и последующей инвалидизации пациента [ElSayed N.A., 2023].

В основе сахарного диабета 1-го типа (СД1) лежит абсолютная инсулиновая недостаточность, что определяет инсулинотерапию как «золотой стандарт» лечения пациентов с СД1 [ElSayed N.A., 2023]. Стойкая гипергликемия приводит к гликированию ключевых белковых молекул организма, что ведет к нарушению функций органов и последующей инвалидизации [ElSayed N.A., 2023].

Контроль гликемии остается ключевой задачей терапии пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Инсулинотерапия сегодня широко доступна, однако значительная часть больных по-прежнему не достигает целевых показателей гликированного гемоглобина [Дедов И.И., 2023]. Абсолютный дефицит инсулина в сочетании с хронической гипергликемией запускает каскад метаболических нарушений: низкоинтенсивное воспаление, дислипидемию, хроническую эндотоксиновую агрессию, окислительный стресс. Эти процессы повреждают сосудистую стенку и существенно увеличивают сердечно-сосудистый риск [Huang Q., 2022; Gomes J.M.G., 2017; Okorokov P.L., 2011].

Широкий спектр патогенетических механизмов при СД1 делает поиск дополнительных методов регуляции актуальной исследовательской задачей. Особый интерес представляет изучение биологически активных соединений растительного происхождения, в первую очередь полифенолов [Li B., 2024]. Литературные данные свидетельствуют об антиоксидантных, противовоспалительных и гипогликемических свойствах этих соединений [Feldman F., 2021; Overman A., 2010; Sarkhosh-Khorasani S., 2021; Dragan S., 2015]. Полифенолы содержатся во фруктах, овощах, чае и кофе [Luca S.V., 2020]. По

химической структуре их подразделяют на флавоноиды, стильбены, лигнаны, фенольные кислоты, ресвератрол и другие группы [Luca S.V., 2020]. Высокая биодоступность и способность влиять на метаболические процессы позволяют рассматривать полифенолы как перспективное средство воздействия на патогенез различных метаболических заболеваний, включая СД1. Эксперименты на животных моделях СД1 показали, что повышенная кишечная проницаемость существенно влияет на развитие системного воспаления.

Сообщается о значительном влиянии повышенной кишечной проницаемости на развитие системного воспаления при моделировании СД1 на животных экспериментальных моделях.

Так, экспрессия белков плотных контактов - клаудина-1 и окклюдина была снижена у крыс биобридинга, склонных к диабету, и крыс биобридинга, устойчивых к диабету, по сравнению с крысами Вистар [Neu J., 2005]. В недавнем исследовании, проведенном на животной модели, было показано, что раннее начало диабета связано с высокой проницаемостью кишечника [Visser J.T., 2010], и, возможно кишечно-опосредованное воспаление необходимо для окончательного развития бета-клеточного аутоиммунитета [Graham S., 2004; Neu J., 2005]. Повышенная проницаемость кишечника была продемонстрирована транзиторно в раннем возрасте как у крыс, подверженных диабету, так и у крыс, устойчивых к диабету, в то время как морфологические изменения и признаки воспаления были отмечены только у крыс с предрасположенностью к диабету [Neu J., 2005]. Исследования маркеров кишечной проницаемости и их роли в патогенезе СД1 у людей достаточно малочисленны. Доказано наличие повышенного уровня зонулина у пациентов с СД1 [Heickman L.K.W., 2020], однако данных, которые бы связывали наличие повышенной кишечной проницаемости, воспаления и развития последующих осложнений СД1 на данный момент нет.

Все большее внимание уделяется роли неклассических факторов риска, среди которых особое место занимает хроническая эндотоксиновая агрессия (ХЭА) кишечного происхождения (менее удачные синонимы: «метаболическая

эндотоксинемия» и «метаболическая эндотоксемия»), рассматриваемая как универсальный фактор индукции системного воспаления, и развивающаяся на фоне нарушения барьерной функции кишечника [Яковлев М.Ю., 1988, 1993, 2003, 2021; Neu J., 2005; Белоглазов В.А. и соавт., 2021; Морозов С.Г. и соавт, 2024]. Результаты проведенных ранее исследований подчеркивают роль ЛПС в активации толл-подобного рецептора 4 (TLR4), инициирующего каскад взаимосвязанных сигнальных путей, включая: 1) Никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH) оксидаза/реактивные виды кислорода (ROS)/эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), что приводит к эндотелиальной дисфункции; 2) пути митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) и ядерного фактора каппа В (NF-κB), приводящие к воспалению сосудов. Результаты исследований на животных свидетельствуют о вазорелаксирующем, противовоспалительном и гипотензивном эффекте после приема пробиотиков, что было опосредовано через снижение регуляции ЛПС-индуцированных путей [Grylls A., 2021]. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и систематические обзоры предоставили некоторые доказательства противовоспалительного эффекта пробиотиков со статистически значимым антигипертензивным эффектом в клинических образцах.

К факторам, с возможным благоприятным действием на микробиом относятся в том числе и природные ресурсы, например минеральные воды. Добавление в рацион пациента минеральных вод, содержащих гидрокарбонаты и сульфаты снижает содержание кетоновых тел в крови, способствует поддержанию кислотно-основного баланса, значительно увеличивая щелочные резервы, и тем самым устраняя недоокисленные продукты метаболизма [Курникова И.А., 2014]. Имеются данные о гиполипидемическом эффекте минеральных вод. Так, употребление минеральной воды внутрь снижало содержание общего холестерина, бета-липопротеидов, триглицеридов, а также повышало уровень фосфолипидов и белков, участвующих в транспорте жиров [Курникова И.А., 2014]. Ионы меди и цинка, содержащиеся в минеральных водах, оказывают стимулирующее действие на инсулярный аппарат и регулируют активность ферментных систем,

расщепляющих инсулин, а также обладают иммуномодулирующим действием, что особенно важно с точки зрения патогенеза СД1 [Зубкова С.М., 2005].

Несмотря на наличие показаний и рекомендаций к проведению крено- и бальнеотерапии у пациентов с СД1, публикации, подтверждающие благоприятное влияние наружного и внутреннего применения минеральных вод при СД1 на данный момент представлены лишь единичными работами [Мубаракшина О.А., 2023; Самсонова Н.А., 2012; Лагунова Н.В., 2016].

На данный момент отсутствуют литературные источники, отражающие роль нефармакологических методов коррекции дислипидемии, окислительного стресса и системного воспаления в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с СД1. Имеются лишь единичные, разрозненные данные о влиянии полифенолов винограда на потенциальные патогенетические механизмы СД1. Данных, описывающих воздействие минеральных вод на патогенез и течение СД1 практически нет. Таким образом, планируемое исследование обладает высокой актуальностью и может внести существенный вклад в разработку новых реабилитационных стратегий для пациентов с СД1, а также дополнить существующие представления о патогенезе микрососудистых осложнений данного заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Проблема высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД1 является предметом многочисленных исследований в отечественной и зарубежной науке. Фундаментальные и клинические аспекты влияния ЛПС на воспалительные процессы подробно исследованы в работах отечественных [Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю., 1989; Огороков Л.П. и соавт., 2011; Аниховская И.А. и соавт., 2015; Белоглазов В.А. и соавт., 2021] и зарубежных [Page M.G. et al., 2022] учёных. Также в отечественной литературе освещены вопросы влияния липополисахарида на органы и системы, особенности иммунного ответа и генетические аспекты рецепторов врожденного иммунитета, [Сульская Ю.В. и соавт., 2012; Климчук А.В.

и соавт., 2013; Бисюк Ю.А. и соавт., 2014; Попенко Ю.О. и соавт., 2018; Гордиенко А.И. и соавт., 2020; Яковлев М.Ю., 1993, 2003, 2021; Усаченко Ю.В. и соавт., 2022].

Несмотря на значительный объем накопленных знаний, до настоящего времени отсутствуют литературные источники, которые бы комплексно отражали роль ЛПС в прогрессировании СД1 и описывали бы нефармакологические методы коррекции дислипидемии, окислительного стресса и системного воспаления в реабилитации пациентов с СД1. Имеются лишь единичные [Rasines-Perea Z, et al., 2017; Nash V, et al., 2018], разрозненные данные о влиянии полифенолов винограда на отдельные патогенетические механизмы СД1. Сведения, описывающие воздействие минеральных вод на патогенез и течение СД1, практически отсутствуют. Публикации, подтверждающие благоприятное влияние применения минеральных вод при СД1, представлены лишь единичными работами.

Таким образом, на сегодняшний день не предложено цельной патофизиологической модели, которая бы описывала взаимосвязь между нарушением кишечного барьера, системной эндотоксинемией (СЭЕ), дисбалансом ЛПС-связывающих систем, генетическими предикторами и эффективностью нефармакологических вмешательств в контексте снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД1. Эти обстоятельства определяют высокую актуальность и практическое значение выбранной темы исследования.

Цель исследования

Разработать патофизиологическое обоснование персонализированного подхода к немедикаментозной метаболической коррекции с применением полифенолов винограда и минеральных вод на основе изучения роли хронической эндотоксиновой агрессии кишечного происхождения и генетических предикторов в формировании высокого кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Задачи исследования

1. С помощью клинико-лабораторных методов выявить основные факторы, препятствующие достижению целевых значений гликированного гемоглобина и липидов низкой плотности при СД1.

2. Методом твердофазного иммуноферментного анализа оценить состояние систем врожденного иммунитета (липополисахарид-связывающих систем) и их вклад в развитие кардиоваскулярной патологии.

3. На основании молекулярно-генетического анализа полиморфизмов генов TGF- β , TLR4, VEGF и IL-2 определить генетические предикторы формирования высокого сердечно-сосудистого риска.

4. В рамках проспективного интервенционного исследования изучить влияние 30-дневного курса концентрата полифенолов винограда на маркеры системного воспаления и липидный профиль.

5. Оценить влияние курсового приема гидрокарбонатной минеральной воды на показатели системной эндотоксинемии и функциональное состояние кишечного барьера.

6. Обосновать и разработать персонифицированный алгоритм комплексной оценки и немедикаментозной коррекции факторов кардиоваскулярного риска.

Научная новизна работы

Научная новизна исследования состоит в том, что предложена оригинальная концепция формирования кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Эта концепция расширяет сложившиеся представления о патогенезе сердечно-сосудистых осложнений: она учитывает факторы, которые выходят за пределы классической триады гипергликемии и дислипидемии, традиционно рассматриваемых как ведущие механизмы повышения кардиоваскулярного риска при данном заболевании.

Хроническая эндотоксиновая агрессия впервые определена как фундаментальный неклассический фактор риска сосудистых осложнений при СД1.

Механизм запускается «прорывом» кишечного барьера: уровень зонулина растет, и липополисахариды транслоцируются в системный кровоток. В основе этого процесса лежит глубокий дисбаланс врожденного иммунитета. Провоспалительные маркеры (ЛСБ, sCD14) повышены, тогда как протективный бактерицидный белок BPI, в норме нейтрализующий эндотоксин, снижен почти семикратно.

Генетический профиль пациента детерминирует гетерогенность сосудистых поражений при СД1. Полиморфизмы ассоциированы с определенными клиническими фенотипами риска. Генотип AA гена TFP-β (Arg25Pro) связан с нарушением кишечного барьера и выраженной эндотелиальной дисфункцией, проявляющейся высоким уровнем эндотелина-1. Генотип PP того же гена и генотип GG гена TLR4 (Asp229Gly) предрасполагают к атерогенной дислипидемии и атеротромбозу через повышение PAI-1. Аллель С гена VEGF (-634G/C) сопряжен с низким уровнем BPI, что создает условия для неконтролируемого неоангиогенеза в сетчатке. Генотип TT гена IL-2 (T330G) ассоциирован с риском артериальной гипертензии вследствие повышения ангиотензина-2.

Впервые обоснован принцип таргетного немедикаментозного влияния на новые факторы кардиоваскулярного риска. Он базируется на использовании концентрата полифенолов винограда для подавления системного низкоинтенсивного воспаления и коррекции ЛПНП, а также курсового применения минеральных вод для укрепления кишечного барьера и стимуляции элиминации эндотоксина, что позволяет устранить основную причину развития сосудистых расстройств - хроническую эндотоксиновую агрессию кишечного происхождения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в существенном расширении и углублении фундаментальных представлений о патофизиологии сосудистых осложнений у больных СД1.

1. Впервые сформулирована патофизиологическая модель прогрессирования кардиоваскулярной патологии при СД1, основанной на ключевой роли хронической эндотоксиновой агрессии кишечного происхождения.
2. Систематизированы и дополнены данные о роли системного низкоинтенсивного воспаления, эндотелиальной дисфункции и нарушений липидного обмена как взаимосвязанных звеньев единого патологического процесса, инициируемого, в том числе, повышенной кишечной проницаемостью.
3. Впервые установлено влияние генетических предикторов, в частности полиморфизмов генов *TФР-β* (Arg25Pro), *TLR4* (Asp229Gly), *VEGF* (-634G/C) и *IL-2* (T330G), на клинико-лабораторные проявления, активность эндотоксин-связывающих систем и формирование различных профилей кардиоваскулярного риска у пациентов с СД1.
4. Обоснованы патофизиологические механизмы действия нефармакологических методов коррекции, включая применение минеральных вод и концентрата полифенолов винограда, на ключевые звенья патогенеза СД1, такие как кишечный барьер, системное воспаление и атерогенная дислипидемия.

Практическая значимость работы определяется возможностью внедрения полученных результатов в реальную клиническую практику с целью повышения эффективности лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий у пациентов с СД1.

1. Разработан персонифицированный алгоритм лечебно-восстановительных и профилактических мероприятий, основанный на комплексной оценке как классических, так и выявленных факторов риска (показатели СЭЕ и кишечной проницаемости, генетический профиль).

2. Обосновано включение в диагностический минимум для пациентов с СД1 новых лабораторных маркеров для стратификации кардиоваскулярного риска, таких как липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ), ВР1 и зонулин, что позволит выявлять группы высокого риска до клинической манифестации осложнений.
3. Доказана эффективность и патогенетическая целесообразность применения курсов минеральных вод для снижения уровня эндотоксинемии и курсов концентрата полифенолов винограда для подавления системного воспаления и коррекции дислипидемии, что позволяет рекомендовать данные нефармакологические методы в качестве важного компонента комплексной терапии.
4. Полученные данные о влиянии генетических полиморфизмов создают основу для разработки генотип-ориентированных подходов к профилактике, позволяя формировать индивидуальные программы наблюдения и превентивной терапии (например, более раннее назначение иАПФ/БРА или более частый офтальмологический мониторинг) в зависимости от врожденной предрасположенности пациента.
5. Результаты исследования могут быть использованы при разработке новых клинических рекомендаций, а также в учебном процессе на кафедрах эндокринологии, внутренней медицины, патологической физиологии и медицинской реабилитации для подготовки студентов, ординаторов и врачей.

Методология и методы исследования

Исследование выполнялось на базе ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко» и ЦНИЛ Медицинского института КФУ. Обследовано 110 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, поступивших на стационарное лечение, а также 105 практически здоровых респондентов, составивших контрольную группу. Дизайн работы объединял общеклинические

методы (сбор анамнеза, физикальное обследование), лабораторные исследования и молекулярно-генетический анализ. Лабораторная часть включала твердофазный иммуноферментный анализ для определения уровня белков липополисахарид-связывающей системы, маркеров системного воспаления, вазоактивных факторов и показателей кишечной проницаемости. Молекулярно-генетическое исследование охватывало анализ полиморфизмов генов TLR4, VEGFA, IL-2 и TФP-β. Статистическую обработку данных проводили с использованием лицензионного программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27.

Положения, выносимые на защиту

1. Высокий кардиоваскулярный риск у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа во многом определяется хронической эндотоксиновой агрессией кишечного происхождения. В основе ее патогенеза лежит нарушение со стороны липополисахарид-связывающих систем: провоспалительные маркеры ЛСБ и sCD14 повышаются, тогда как концентрация ЛПС-протективного белка ВР1 критически снижается.

2. Индивидуальная предрасположенность к развитию и гетерогенность клинических проявлений сосудистых осложнений при сахарном диабете 1-го типа в значительной степени детерминированы генетическими полиморфизмами. Варианты генов TФP-β (Arg25Pro), TLR4 (Asp229Gly), VEGF (-634G/C) и IL-2 (T330G) ассоциированы с формированием различных профилей риска, включая предрасположенность к эндотелиальной дисфункции, атерогенной дислипидемии, ретинопатии или нефропатии.

3. Применение концентрата полифенолов винограда является эффективным методом нефармакологической коррекции, направленным на подавление системного низкоинтенсивного воспаления и снижение уровня атерогенных липопротеинов низкой плотности у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

4. Курсовое применение минеральных вод является патогенетически обоснованным методом снижения эндотоксиновой нагрузки, приводящим к уменьшению уровня циркулирующего ЛПС и аполипопротеина В-100 за счет

укрепления кишечного барьера и стимуляции элиминации эндотоксина (желчеотделение, моторика).

5. Разработанный алгоритм, основанный на комплексной оценке как классических (гликемия, липидный профиль), так и иных факторов риска (уровень эндотоксинемии, состояние кишечного барьера, генетический профиль), позволяет повысить эффективность лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий. Данный подход формирует основу для персонифицированной, генотип-ориентированной профилактики сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Степень достоверности и апробация результатов

Выводы и рекомендации диссертации основаны на комплексном обследовании 110 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, проходивших стационарное лечение. Контрольную группу сформировали из 105 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой.

Дизайн исследования включал сбор анамнеза, физикальное обследование и лабораторные методы. Лабораторная диагностика охватывала определение уровня липополисахарид-связывающего белка, бактерицидного/повышающего проницаемость белка, растворимых рецепторов CD14 (sCD14), С-реактивного белка (СРБ), трансформирующего фактора роста-бета (ТФР-β), фактора роста эндотелия сосудов-А (VEGF-А), эндотелина-1 (ЭТ-1), ангиотензина-2 (ANG2), ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), зонулина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеинов В-100 (АpoВ-100) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Параллельно исследовали полиморфизм генов толл-подобных рецепторов 4-го типа, VEGFA, интерлейкина-2 (IL-2) и ТФР-β.

Иммунологические исследования проводились в 2024–2025 годах на базе лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Статистическую обработку данных выполняли с помощью

лицензионной программы IBM SPSS Statistics 27, что обеспечивает обоснованность и достоверность сформулированных выводов и рекомендаций.

Основные положения работы представлены на всероссийских и международных научно-практических конференциях и симпозиумах: 2024 American College of Allergy, Asthma & Immunology Annual Scientific Meeting (Boston, 2024), 2025 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting (San Diego, 2025), Всероссийская конференция с международным участием «Достижения фундаментальной науки – практической медицине» (Томск, 2025), European Academy of Allergy & Clinical Immunology Annual Congress 2025 (Glasgow, 2025), II межвузовская научно-практическая медицинская конференция с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы фундаментальной и клинической медицины» (Москва, 2025), XXXIII научно-практическая конференция «Инновационные технологии курортной и физической терапии. Бальнеология» (Ялта, 2025), 2025 American College of Allergy, Asthma & Immunology Annual Scientific Meeting (Orlando, 2025), 2026 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting (Philadelphia, 2026), Ежегодные научные чтения врачей Евпаторийского курорта АСТА ЕUPATORICA (Евпатория, 2026), Научно-практическая конференция «Щербаковские чтения – 2026» (Ялта, 2026).

Публикации результатов исследования

Материалы диссертации изложены в 41 научной работе. Из них 22 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени; восемь из этих статей входят в ядро РИНЦ, имеют квартиль К1 и индексируются в базах данных Scopus и Web of Science.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику терапевтического отделения ГБУЗ РК «СКБ» и отделения физиотерапии и реабилитации ГБУЗ РК «КРКГВВ» в Симферополе. Материалы работы используются в учебном процессе кафедры внутренней медицины №1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского, входящего в состав ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Личный вклад автора

Соискатель самостоятельно провел патентно-информационный поиск, проанализировал научную литературу, сформировал группы наблюдения и клинически обследовал пациентов. Статистическая обработка данных, интерпретация результатов, определение целей исследования, формулировка выводов и практических рекомендаций также выполнены автором лично.

Объем и структура работы

Диссертация занимает 270 страниц машинописного текста, содержит 27 таблиц и 23 рисунка. Структура работы включает введение, семь глав (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, пять глав с результатами собственных исследований), заключение, выводы, рекомендации и библиографический список из 483 источника, среди которых 38 на кириллице и 445 на латинице.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Сахарный диабет 1-го типа и сердечно-сосудистый риск

Общепринятые представления о сердечно-сосудистом риске (ССР) и его патофизиологии не в полной мере применимы в случае СД1. В сравнении со здоровой популяцией, наличие СД1 сопряжено с более чем в 3 раза более высокой смертностью, что связано с ранним развитием ССЗ и ранним атеросклеротическим поражением сосудов [234]. Даже в молодом возрасте у пациентов с СД1 регистрируется заболеваемость ССЗ около 1-2 % [401]. Уже к 45 годам более чем у 70% мужчин и 50% женщин с СД1 развивается кальцификация коронарных артерий (КАС) [107]. К тому же, при отсутствии достижения целевых значений гликемии, наблюдается десятикратное повышение риска сердечно-сосудистой смертности при СД [270]. Важным аспектом также является отличие от общей популяции в плане гендерного аспекта ССР, женский пол не обеспечивает защиту от ССЗ при СД1 [114], а мужчины и женщины с СД1 в настоящее время имеют одинаковый абсолютный риск ССЗ [186].

Первые исследования оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД1 показали наличие основных факторов, обеспечивающих значительное увеличение рисков, а именно – наличие нефропатии, дислипидемии и повышенного артериального давления [457]. Так, у пациентов с СД1 и нефропатией было зарегистрировано повышение стандартизированного соотношения смертности более чем в 39 раз [270].

Безусловно, для оценки сердечно-сосудистого риска необходим набор факторов, имеющих тот или иной вес, в зависимости от вклада представленной характеристики в конечное событие, в данном случае – развитие ССЗ. Появлению стандартизированного набора факторов мешает ряд причин, а именно отличия углеводного и липидного метаболизма у пациентов с СД1, по сравнению со

здоровой популяцией, иное воздействие «традиционных» факторов риска при СД1, а также все еще не до конца изученные патофизиологические основы ССР при СД1 [209]. Так, один из важнейших факторов - быстрая прогрессия атеросклеротических изменений при СД1 является полимодальной проблемой, и связана не только с наличием дислипидемии, но и развитием системного низкоинтенсивного воспаления (НИВ), гипергликемией, нефропатией и артериальной гипертензией [322].

Особое значение в повреждении сосудистой стенки имеет системная эндотоксинемия. В недавних исследованиях Д.П.Покусаевой и соавт. (2024) на модели оценки структуры стенки брахиоцефальных артерий было показано, что именно уровень эндотоксина и состояние антиэндотоксинового иммунитета определяют темпы прогрессирования атеросклеротического процесса, что позволяет использовать эти показатели как индикаторы поражения сосудов [31].

К сожалению, упор на профилактику ССЗ является более обсуждаемой темой при СД2, чем при СД1, что, возможно связано с численным перевесом пациентов, страдающих инсулиннезависимыми формами заболевания. В недавно обновленных рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) по лечению СД2 у взрослых основной фокус сместился на контроль кардиоваскулярных рисков, что, однако, оставило проблематику сахарного диабета 1 типа без должного внимания [117].

Важным аспектом является отсутствие единой принятой шкалы оценки ССР у пациентов с СД1, в то время как при СД2 существует уже валидированная для применения в нашей стране шкала SCORE 2-Diabetes, разработанная на основе стандартной SCORE 2 [6].

У уже имеющихся шкал, разработанных для пациентов с СД1, имеется ряд ограничений. Системы расчета риска обычно не учитывают гликемический контроль, длительность диабета и наличие микрососудистых осложнений. Было показано, что система расчета риска United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) недооценивает риск ССЗ при СД1 [476]. Кроме того, показано, что

показатели липидного профиля не всегда имеют достаточную прогностическую ценность при прогрессировании атеросклероза, в то время как интегральные показатели системной эндотоксинемии (ЛПС и антитела к нему) могут служить более точными маркерами риска [31].

Согласно данным Питтсбургского эпидемиологического исследования осложнений диабета (EDC), прогностически значимыми факторами сердечно-сосудистого риска при СД1 стали исходный уровень HbA1c, длительность заболевания, недостаточная инсулинотерапия, наличие нефропатии, альбуминурия, повышенное диастолическое артериальное давление и дислипидемия [104]. Система оценки Steno Type 1, предназначенная для прогнозирования первого кардиоваскулярного события, включает десять параметров: возраст, пол, длительность СД1 и уровень HbA1c, систолическое АД, холестерин ЛПНП, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурию, а также курение и уровень физической активности [443]. Наибольший вклад в прогноз вносит возраст пациента, следом за которым идет средневзвешенный по времени показатель HbA1c [426]. Особенно ярко зависимость прослеживается при раннем начале заболевания: развитие СД1 в возрасте до 10 лет было ассоциировано с 30-кратным увеличением риска ССЗ в раннем взрослом возрасте, а у женщин с началом СД1 до 10 лет риск острого инфаркта миокарда в тот же период возрастал в 90 раз [362].

Вклад различных факторов риска в развитие сердечно-сосудистых заболеваний также различается при СД1 и СД2. В частности, гипергликемия, по всей видимости, играет более существенную роль в повышении кардиоваскулярного риска при СД1. Согласно данным Шведского национального регистра диабета, даже у пациентов с СД1, достигающих целевых значений HbA1c ($\leq 7\%$), риск смерти от сердечно-сосудистых причин остается вдвое выше по сравнению с общей популяцией [270]. При этом более высокие концентрации HbA1c ассоциированы с многократным увеличением риска [270]. Кроме того,

повышенный уровень гликированного гемоглобина чаще приводит к развитию именно фатальных сердечно-сосудистых событий [122].

Данные исследований DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и его последующего наблюдения EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) показали, что интенсивная инсулинотерапия, проводившаяся в среднем 6,5 лет, обеспечила значимое снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению со стандартной схемой лечения [312].

Важным фактором является не аддитивное влияние СД и других факторов риска, а синергия данных состояний, при которой каждый фактор потенцирует действие другого [277]. Данная особенность может выступать в роли «обоюдоострого меча», с одной стороны повышая риск ССЗ, с другой – давая лучшие возможности в коррекции рисков, т.к. снижение действия одного фактора неминуемо скажется и на другом. Эту взаимосвязь подтверждают исследования, проведенные на животных моделях с стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом, где потеря бета клеток и отсутствие эндогенного инсулина была сопряжена с выраженной гипергликемией, потенцирующей развитие дислипидемии и прогрессией атеросклеротических изменений, однако на фоне коррекции углеводного обмена интенсифицированной схемой инсулинотерапии, наблюдалась позитивная регуляция и липидного обмена [368].

В интерпретации влияния нарушений липидного профиля на патогенез осложнений СД1 есть множество разногласий и трудностей, обусловленных влиянием абсолютного дефицита инсулина и влияния гипергликемии на функциональный статус белков и липопротеидов.

Липидный метаболизм и кардиоваскулярный риск при СД1

С одной стороны, именно дисбаланс липидограммы в сторону повышения ЛПНП является наиболее важным фактором риска, что подтверждает современные исследования. В исследовании шведской популяции пациентов с СД1, проведенном Неро С. и соавторами, было установлено, что увеличение уровня

холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировано с ростом риска сердечно-сосудистых заболеваний на 9% у лиц, не получающих липидснижающую терапию. Вместе с тем авторы подчеркивают, что ЛПНП не является оптимальным маркером для оценки кардиоваскулярного риска при первичной профилактике у данной категории пациентов, предлагая использовать в этих целях отношение общего холестерина к ЛПВП как более информативный показатель [195]. Проспективное исследование осложнений СД1 EURODIAB также показало, что холестерин ЛПНП не является прогностическим фактором ССЗ [400]. С точки зрения микрососудистых осложнений, у молодых людей с диабетом 1-го типа, у которых повышен уровень холестерина ЛПНП, риск развития ретинопатии и нефропатии был выше независимо от гликемии и других выявленных факторов риска сосудистых осложнений [358]. Тем не менее, согласно последним рекомендациям, доступным по состоянию на март 2025 года, выделяют именно целевые значения ЛПНП для пациентов с СД1 (таблица 1.1), а поддержание данных целевых показателей направлено на снижение сердечно-сосудистого риска, учитывая повышенный риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) у этой группы пациентов.

К тому же, именно изменениями со стороны ЛПНП можно объяснить гендерные особенности ССР при СД1. В исследовании Amog и соавторов, женщины без диабета имели более благоприятный липидный профиль, чем мужчины без диабета, в то время как женщины с СД1 имели аналогичную концентрацию частиц ЛПНП по сравнению с мужчинами с СД1 - 1231 [1125; 1383] против 1257 [1128; 1383] нмоль/л, $p=0,849$) [48].

Внешне нормальные показатели общего холестерина у пациентов с СД1 могут маскировать проатерогенные изменения липидного профиля, характеризующиеся повышенным уровнем ЛПНП и наличием дисфункциональных частиц ЛПВП [216]. При этом концентрация холестерина ЛПВП нередко остается нормальной или даже повышенной, что связывают с

эффектами болюсного введения экзогенного инсулина на фоне адекватного гликемического контроля [125].

Таблица 1.1 – Целевые уровни ЛПНП при сахарном диабете 1-го типа, согласно ADA (2023) и ESC/EASD (2019)

Рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA) 2023 года [140]		
Для пациентов с диабетом (включая СД1) в возрасте 40–75 лет без АССЗ целевой уровень ЛПНП составляет <100 мг/дл (2,6 ммоль/л)	Для пациентов с АССЗ или дополнительными факторами риска (например, альбуминурия, семейный анамнез преждевременного АССЗ) целевой уровень ЛПНП составляет <70 мг/дл (1,8 ммоль/л)	Для пациентов с АССЗ или множественными факторами риска рекомендуется терапия статинами высокой интенсивности
Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) 2019 года [136]		
Для пациентов с диабетом (включая СД1) без дополнительных факторов риска целевой уровень ЛПНП составляет <100 мг/дл (2,6 ммоль/л)	Для пациентов с диабетом и АССЗ или другими состояниями высокого риска целевой уровень ЛПНП составляет <55 мг/дл (1,4 ммоль/л)	Для пациентов с очень высоким риском (например, прогрессирующее АССЗ или множественные факторы риска) рекомендуется снижение ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня и целевой уровень <55 мг/дл (1,4 ммоль/л)

Гипертриглицеридемия также может встречаться, и риск, связанный с ней, выше, чем в общей популяции [407].

Важным фактором является размер частиц ЛПНП [424]. Необходимо выделить наличие таких субфракций ЛПНП, как десиалированные ЛПНП и электроотрицательные ЛПНП, которые более подвержены окислению, хотя ряд авторов считает это их представителями одной субфракции [345].

Мелкие плотные частицы ЛПНП обладают повышенной способностью проникать в артериальную стенку по сравнению с крупными плавучими фракциями. Эти частицы демонстрируют большую подверженность окислению и гликированию, характеризуются удлиненным периодом полураспада в плазме крови и сниженным сродством к рецепторам ЛПНП [66]. Совокупность этих свойств обуславливает развитие эндотелиальной дисфункции, повышает атерогенный потенциал и способствует прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [424]. Хотя роль перекисного окисления липидов и окислительной модификации ЛПНП в патогенезе атеросклероза хорошо документирована [408], не менее значимым механизмом может выступать неферментативное гликирование липопротеинов на фоне гипергликемии. Экспериментальные данные свидетельствуют, что мелкие ЛПНП подвергаются гликированию с большей скоростью, чем их крупные аналоги, как *in vivo*, так и *in vitro*, что, вероятно, объясняется большей доступностью молекулы аполипопротеина В для взаимодействия с глюкозой [405].

Более высокая проатерогенность частиц мЛПНП обусловлена их биохимическими и биофизическими свойствами. Эти частицы меньше по размеру и поэтому могут легко проникать в клетки артерий, служащие источником холестерина и способствующие накоплению липидов. Они обладают меньшим сродством к рецептору ЛПНП и, как следствие, более длительным временем циркуляции в плазме, что делает их более подверженными атерогенным модификациям: окислению, гликированию, десиалированию, окислению и карбамилрованию [76]. мЛПНП способствуют удержанию липопротеинов в

субэндотелиальной области из-за своего сродства к компонентам межучного вещества интимы. Повышенный уровень мЛПНП был выявлен при многих состояниях, связанных с атеросклерозом, включая метаболический синдром, сахарный диабет, дислипидемию и ряд других заболеваний. Более того, повышенный уровень мЛПНП был признан независимым прогностическим фактором ССЗ. Атерогенность десилированного ЛПНП может дополнительно усиливаться окислением [475].

В контексте СД1 выделяют две основных реакции изменения ЛПНП – гликирование и гликозилирование [340].

Гипергликемия запускает процесс неферментативного гликирования белков, в результате которого образуются конечные продукты усиленного гликирования (КПГ), преимущественно представленные карбоксиметиллизинном. Данные соединения взаимодействуют с артериальной стенкой через специфические рецепторы, прежде всего рецепторы к КПГ (RAGE), что способствует развитию атеросклеротического процесса [315]. Было показано, что увеличение КПГ связано со склонностью атероматозных бляшек к разрыву и возникновением ССЗ у лиц с СД1 [436, 185]. Клинические исследования выявили повышенный уровень КПГ в ЛПНП у пациентов с диабетом по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. КПГ накапливаются в белках интимы с возрастом, а данный процесс протекает намного быстрее при диабете [280].

Гликирование ЛПНП — это результат химической модификации остатков лизина в апопротеине apoB-100 глюкозой или её метаболитами, которые неферментативно реагируют со свободными аминогруппами лизина. Исследования, проведённые на пациентах с сахарным диабетом и метаболическим синдромом, показывают, что мЛПНП более подвержен гликированию, которое, в свою очередь, повышает восприимчивость ЛПНП к окислению и образованию КПГ, увеличивая атерогенность ЛПНП [472]. Уровень глюкозы в крови и время воздействия являются основными факторами, определяющими степень неферментативного гликирования [444, 332]. Кроме того,

у людей с диабетом уровень КПП–ароВ в четыре раза выше. Как только они образуются, КРГ-белковые аддукты становятся практически необратимыми [405]. Взаимодействие КПП с RAGE запускает внутриклеточную передачу сигналов, которая нарушает работу клеток [340]. На промоторе RAGE есть участки для ядерного фактора NF-κB, который контролирует клеточную экспрессию RAGE, и мотив связывания ДНК с интерлейкином-6 (IL-6). Это связывает RAGE с воспалением [82]. В нормальных условиях в кровеносных сосудах экспрессируется небольшое количество RAGE. Но в ответ на накопление лигандов КПП экспрессия RAGE может усиливаться. Это усиление затрагивает клетки гладкой мускулатуры, эндотелиальные клетки и мононуклеарные фагоциты в кровеносных сосудах при диабете [214].

Гликозилирование ЛПНП - ещё одна модификация, происходящая с частицами ЛПНП. Гликозилирование заключается в ковалентном присоединении гликановых фрагментов к белкам. Гликозилирование представляет собой следующие процессы: N-гликозилирование, которое происходит в остатке аспарагина (Asn) при наличии мотива Asn-X-Ser/Thr (где X - любая аминокислота, кроме пролина), O-гликозилирование, которое происходит в остатках серина (Ser) или треонина (Thr), а также присоединение длинноцепочечных сахаров к основному белку с образованием гликозаминогликанов [417, 446]. Белки, входящие в состав липопротеинов, в значительной степени гликозилированы. В ароВ, ароС-III, ароА-I и ароЕ сиаловая кислота является преобладающим концевым остатком [372, 111, 204]. АроВ является основным компонентом структуры ЛПНП и ЛПОНП, в котором есть несколько потенциальных N-связанных мотивов гликозилирования (Asn-X-Ser/Thr), 16 из которых гликозилированы. Гликозилирование АроВ имеет решающее значение для правильного сворачивания, стабилизации, а также для сборки и секреции частиц липопротеинов.

Одной из главных особенностей, делающих мЛПНП наиболее атерогенным агентом, является способность мЛПНП образовывать и накапливать крупные высокоатерогенные комплексы на основе ЛПНП, так называемые

«самоассоциаты», которые играют важнейшую роль в накоплении липидов внутри клеток. Без сформированных самоассоциатов даже мЛПНП не может вызывать накопление холестерина в клетках сосудов. Крупные ассоциаты ЛПНП не проходят по рецептор-зависимому пути, что приводит к высокому накоплению холестерина внутри клеток [309]. Ряд исследований подтвердил, что комплексы ЛПНП способствуют образованию пенистых клеток в культивируемых макрофагах за счёт увеличения содержания эфиров холестерина. Исследование, проведённое у пациентов с СД и ИБС, установило положительную корреляцию между атерогенностью мЛПНП и концентрацией «самоассоциатов» ЛПНП в крови. Другой модификацией, которая ещё больше усугубляет накопление липопротеинов в стенках сосудов, является образование комплексов ЛПНП, содержащих компоненты тканевого матрикса, в том числе протеогликаны, коллаген, эластин и клеточный детрит [341, 337].

ЛПНП, накапливающиеся в интиме артерий, также подвергаются ферментативным изменениям, поскольку микросреда атероматозной бляшки способствует экспрессии некоторых ферментов, включая сфингомиелиназу, фосфолипазу А₂, протеазы (матриксные металлопротеазы и катепсины), а также холестеринэстеразу. Ферментативные модификации липопротеинов играют значительную роль в патогенезе атеросклероза, способствуя агрегации частиц ЛПНП, что приводит к их задержке в субэндотелиальном пространстве [483].

Результаты вышеупомянутых исследований показывают, что циркулирующие ЛПНП у пациентов с атеросклерозом претерпевают ряд изменений, десалирование является первым из них и наиболее важным для начала развития атеросклероза. Именно эти изменения делают ЛПНП высокоатерогенными [339].

Стоит отметить, что ЛПВП, которые считаются атеропротективными, также могут подвергаться изменениям. Эти изменения влияют на свойства частиц и включают карбамилрование, окисление и гликирование [288].

Другим механизмом неферментативной модификации, связанным с гипергликемией, является модификация альдегидами, в том числе MG - дикарбонильным метаболитом глюкозы с высокой восстановительной способностью. MG быстро вступает в реакцию с остатком аргинина в белке. В результате реакции образуется гетероциклическое соединение (гидроимидазолон) [349]. Thornalley с соавторами продемонстрировали, что модифицированный MG ЛПНП можно обнаружить в повышенных концентрациях в крови пациентов с диабетом, а лечение метформином сопровождается снижением уровня MG-ЛПНП [427].

Стоит также отметить, что гликозилированный ЛПНП (gl-ЛПНП), модифицированный КПП-ЛПНП (КПП-ЛПНП) и модифицированный MG-ЛПНП (MG-ЛПНП) - это три разные группы молекул. Гликозилированный ЛПНП теряет сродство к рецепторам к ЛПНП, что и обуславливает его атерогенность и тенденцию к накоплению. Однако его вклад в атеросклеротические изменения намного менее выражен по сравнению с КПП-ЛПНП, который вызывает воспаление, апоптоз и образование пенистых клеток, поскольку образуется в ходе окислительных процессов. Что касается MG-ЛПНП, то он имеет меньший размер частиц, более склонен к агрегации и обладает более высоким сродством к связыванию с протеогликанами интимы [352].

Короткий период полураспада ЛПНП, циркулирующих в крови, может служить аргументом против возможности образования в крови таких модификаций как gl-ЛПНП и КПП-ЛПНП, поскольку изменение белка глюкозой занимает 6–7 дней в отсутствие восстанавливающих веществ. В связи с чем предполагается, что образование модифицированных мЛПНП преимущественно происходит в ЛПНП, которые задерживаются в повреждённых участках артериальной стенки на срок, превышающий время их пребывания в плазме, и их присутствие в крови является отражением прогрессии атеросклеротических поражений. Напротив, модификация, вызванная MG, может формироваться в течение всего времени пребывания ЛПНП в плазме, и не связана с глюкозой, а происходит при

взаимодействии высокореактивного метаболита глюкозы с остатками аргинина в ЛПНП [240].

Существуют некоторые разногласия с точки зрения важнейшего маркера липидограммы относительно ССР. Согласно анализу Soedamah-Muthu и соавторов, в прогностических моделях оценки сердечно-сосудистого риска при СД1 параметры общего холестерина и холестерина ЛПВП обладают большей прогностической значимостью в отношении неблагоприятных исходов, чем показатель холестерина ЛПНП [402]. Результаты недавнего крупного наблюдательного исследования подтвердили, что для стратификации кардиоваскулярного риска при СД1 наиболее информативными являются соотношение общего холестерина к ЛПВП и уровень холестерина не-ЛПВП, тогда как изолированный показатель ЛПНП не демонстрировал статистически значимой прогностической ценности [195].

В исследовании INTERHEART лучшим предиктором развития ИМ явилось соотношение apoB/аполипопротеина AI (apoAI), полученное после приема пищи, показав более убедительный результат, чем концентрация какого-либо компонента липидного профиля по отдельности [294]. В рамках Финского диабетического нефрологического исследования была проведена комплексная оценка липидных параметров, которая показала, что соотношение apoB/apoAI являлось наиболее информативным показателем сердечно-сосудистого риска у женщин с нормоальбуминурией и удовлетворительным гликемическим контролем, тогда как у пациентов с макроальбуминурией наиболее точно прогнозировал риск уровень apoB [428]. Отдельно отмечается, что у пациентов с СД1 при достижении хорошего гликемического контроля инсулин активирует липопротеиновую липазу, что стимулирует образование мелких фракций ЛПВП [137] и часто приводит к повышению уровня холестерина ЛПВП выше нормальных значений [136]. Однако ЛПВП дисфункционален при СД1, о чем свидетельствует тот факт, что высокий уровень холестерина ЛПВП не ассоциирован со снижением риска развития ССЗ [398, 381]. Недавнее исследование, проведенное при СД1, показало, что холестерин

ЛПВП теряет свой защитный эффект при уровне выше 1,3 ммоль/л у женщин, а очень высокий уровень холестерина ЛПВП ассоциируется с повышенным риском ССЗ как у мужчин, так и у женщин [108]. Согласно данным исследований, после корректировки на более высокую распространенность диабетической нефропатии, частота сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин и женщин оказывается сходной. При этом наличие диабетической нефропатии остается значимым фактором, существенно повышающим риск развития ССЗ [186, 75].

Перспективные лабораторные маркеры высокого сердечно-сосудистого риска

Стандартный липидный профиль не всегда позволяет оценить сердечно-сосудистый риск при СД1, однако установлена связь аполипопротеинов В и С-III с развитием нефропатии и атеросклероза, причем эти эффекты могут потенцироваться при данном заболевании [217]. При СД1 наблюдается повышение концентрации дисфункциональных частиц ЛПВП, а нарушение распределения apoM и его лиганда сфингозин-1-фосфата между частицами ЛПВП у женщин ассоциировано со снижением противовоспалительной функции липопротеинов [163].

Одним из важнейших независимых генетически детерминированных факторов риска атеросклероза является повышенный уровень липопротеина (а) (Лп(а)) [227]. Настоящие исследования свидетельствуют о том, что уровень Лп(а) выше 30 мг/дл может служить прогностическим фактором в отношении сердечно-сосудистых событий при СД1 [243], а интенсивная терапия в исследовании DCCT ассоциировалась со снижением не только уровня Лп(а), но и apoB [346].

Описанные изменения физико-химических свойств частиц ЛПНП, включая их размер, гликирование и окисление, тесно связаны с развитием эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистой патологии [424]. Повреждение эндотелия представляет собой универсальное звено патогенеза при различных кардиоваскулярных факторах риска [267], где активация окислительного стресса

на фоне гипергликемии играет ключевую роль в развитии диабетических осложнений [81]. Окисленные ЛПНП нарушают эндотелий-зависимую вазодилатацию посредством снижения биодоступности оксида азота [126].

Инсулин демонстрирует парадоксальное влияние на сосудистый эндотелий, сочетая протективные и неблагоприятные эффекты. При этом подкожное введение инсулина создает более высокие периферические концентрации гормона по сравнению с физиологической эндогенной секрецией [306]. Аберрантная инсулиновая сигнализация способствует эндотелиальной дисфункции через подавление активности eNOS [308], стимуляцию адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, активацию тромбообразования и воспаления [338]. Дополнительными факторами кардиоваскулярного риска выступают повышенные уровни ингибитора активатора плазминогена-1, фактора Виллебранда, фибриногена и факторов свертывания, а также снижение концентрации протеина С [248].

Помимо установленной роли цистатина С в оценке функции почек и диагностике диабетической нефропатии при СД1, в последнее время возрастает интерес к его потенциалу как маркера сердечно-сосудистого риска [283]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной связи между уровнем циркулирующего цистатина С и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, которая сохраняется независимо от состояния почечной функции [434]. Уромодулин сыворотки, в свою очередь, демонстрирует нефропротективные свойства, причем более высокие его концентрации ассоциированы со снижением степени коронарной кальцификации [69].

Современные данные указывают на вовлеченность нарушенной регуляции ремоделирования внеклеточного матрикса матриксными металлопротеиназами (ММП) в патогенез сердечно-сосудистых осложнений при СД1 [327]. Повышенные уровни ММП-2 независимо связаны с развитием кардиоваскулярных событий, хотя эта зависимость ослабевает после коррекции с учетом скорости клубочковой фильтрации [328].

Атеросклероз - системный воспалительный процесс низкой интенсивности [267], и это делает воспалительные биомаркеры ценным инструментом стратификации сердечно-сосудистого риска. При СД1 эндотелиальная дисфункция и хроническое воспаление присутствуют закономерно [155]. Повышенная вариабельность гликемии усугубляет дисфункцию эндотелия, ускоряет атеросклеротические изменения независимо от среднего уровня глюкозы; вероятный механизм здесь - окислительный стресс [200]. Провоспалительные цитокины накапливаются, дестабилизируют атеросклеротические бляшки, повреждают эндотелий и нарушают гемостаз [131].

Высококчувствительный С-реактивный белок отражает системное воспаление и способен непосредственно участвовать в атерогенезе [441]. Крупный метаанализ проспективных исследований установил тесную связь СРБ с риском сердечно-сосудистых заболеваний и ишемического инсульта [141]. У пациентов с СД1 повышенные концентрации СРБ коррелируют с маркерами эндотелиальной дисфункции уже на доклинической стадии [380]. Сердечный аутоиммунитет также ассоциирован с воспалением: сердечные аутоантитела связаны с повышением уровня вч-СРБ и с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами при СД1 [406].

Крупные проспективные исследования не подтвердили связи гипогликемии с повышенной смертностью при СД1. Вместе с тем недавнее ретроспективное когортное исследование выявило увеличение риска общей смертности у пациентов, переносивших эпизоды тяжелой гипогликемии [234].

Сывороточный ЛПС рассматривается как потенциальный биомаркер для прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с ВИЧ-инфекцией уровни ЛПС и растворимого CD14 продемонстрировали прогностический потенциал в отношении субклинического атеросклероза [231]. Концентрация ЛПС коррелирует с толщиной комплекса интима-медиа [388], а его ценность как биомаркера подтверждена при ишемической болезни сердца у

мужчин [255]. Данные пока ограничены, однако дальнейшее изучение ЛПС и ЛСБ в качестве предикторов атеросклероза остается перспективным направлением.

Методы оценки атеросклеротических изменений

Ряд сосудистых осложнений, в частности, диабетическая ретинопатия, являются независимыми факторами прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений, а также общей смертности у пациентов с СД1 [245]. Так, тяжелые формы ДР, даже при бессимптомном течении кардиоваскулярной патологии, ассоциированы с коронарным кальцинозом [44]. В связи с этим, методы косвенного измерения атеросклеротических изменений открывают возможности для скрининга и раннего выявления поражения сосудов.

На данный момент электрокардиография в 12 отведениях является наиболее доступным методом скрининга наличия сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно исследованию EDIC новые изменения на ЭКГ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа регистрируются достаточно часто [403], а возраст, уровень гликированного гемоглобина, систолическое артериальное давление и курение были определены как независимые факторы риска, ассоциированные с развитием клинически значимых ЭКГ-нарушений. Эти данные подкрепляют целесообразность регулярного ЭКГ-мониторинга, позволяя своевременно выявлять пациентов, которым требуется более пристальное кардиологическое наблюдение.

Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий служит надежным суррогатным маркером атеросклероза и независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [321]. У пациентов с сахарным диабетом первого типа показатели КИМС достоверно выше, чем в общей популяции [465]. Выраженность атеросклеротических изменений коррелирует с возрастом, артериальной гипертензией, характеристиками липидного профиля, включая некоторые фракции ЛПНП, соотношение субфракций холестерина, а также с курением сигарет и наличием ретинопатии [281]. Так, в исследовании EDIC была выявлена

ассоциация величины КИМС с возрастом, АГ, курением, соотношением ЛПНП/ЛПВП, альбуминурией и уровнем гликированного гемоглобина [313]. Повышенные значения КИМС связаны с инсулинорезистентностью [357], при этом концентрация холестерина ЛПНП коррелирует с КИМС теснее, чем другие липидные параметры [392].

Компьютерная томография коронарных артерий становится все более востребованным инструментом диагностики сердечно-сосудистой патологии. Недавние исследования выявили высокую распространенность недиагностированной обструктивной коронарной болезни среди пациентов с длительным течением СД1; эта патология коррелирует со средними значениями HbA1c [203]. КТ-оценка коронарного кальциноза продемонстрировала, что при одновременном повышении apoB и холестерина не-ЛПВП показатели ККА оказываются выше [68]. Прогрессирование коронарного кальциноза тесно связано с уровнем HbA1c и вариабельностью гликемии [379]. Ретроспективный анализ обнаружил возможную связь между тяжелыми гипогликемическими эпизодами и повышенными показателями ККА [145].

Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний

Пациенты с СД1 сохраняют значительно повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности по сравнению с общей популяцией, хотя получают сахароснижающую и липидснижающую терапию, контролируют артериальное давление и придерживаются модификации образа жизни, включая отказ от курения [270]. При СД2 ситуация иная: эффективный контроль HbA1c, ЛПНП, артериального давления и альбуминурии практически устраняет избыточную смертность [361].

Гипергликемия признана независимым фактором кардиоваскулярного риска. Поддержание строгого гликемического контроля у пациентов с СД1 снижает этот риск [312]. Исследования DCCT и EDIC (суммарно 28 лет наблюдения) показали, что интенсивная терапия со средним уровнем HbA1c 7% (53 ммоль/моль) на

протяжении 6,5 лет снижала риск сердечно-сосудистых событий на 30% относительно стандартной терапии со средним HbA1c 9% (75 ммоль/моль) [133]. Для реализации этих преимуществ требуются годы, однако достигнутый эффект сохраняется длительно.

Инсулиновая помповая терапия связана с более низкой сердечно-сосудистой смертностью, чем режим многократных инъекций инсулина [409]. Одно из возможных объяснений этого эффекта – улучшение эндотелиальной функции за счет снижения вариабельности гликемии [213]. Гипогликемия при этом остается независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий, особенно у пациентов с исходно высоким риском, что делает профилактику гипогликемических эпизодов обязательной составляющей терапии [296].

Улучшение гликемического контроля благоприятно воздействует на липопротеиновый профиль: концентрация холестерина и триглицеридов снижается за счет уменьшения содержания липопротеинов очень низкой плотности и усиления катаболизма ЛПНП [336]. Кардиопротективный эффект интенсивного гликемического контроля, по всей видимости, в значительной мере опосредован влиянием на метаболизм липопротеидов, а не непосредственным снижением уровня глюкозы [363, 63].

Снижение уровня холестерина ЛПНП доказанно уменьшает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [57]. У пациентов с сахарным диабетом такая стратегия работает столь же эффективно, как и в общей популяции [58, 98], хотя пациенты с СД1 представлены в соответствующих исследованиях ограниченно. Мета-анализ в рамках исследования по лечению холестерина включал 18 686 участников с диабетом, из которых СД1 диагностировали лишь у 1466 человек [98]. Первые данные о потенциальной пользе статинов при СД1 получены в исследовании Heart Protection Study: лечение симвастатином у 615 пациентов с СД1 сопровождалось снижением частоты осложнений на 24%, хотя статистическая значимость достигнута не была [103]. Последующие работы подтвердили, что первичная профилактика гиполипидемическими препаратами

снижает сердечно-сосудистую и общую смертность, частоту сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов, ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда у лиц с СД1 [194].

Национальный институт здравоохранения и совершенства медицинской помощи (NICE) рекомендует назначать статины для первичной профилактики взрослым с СД1 старше 40 лет при длительности заболевания более 10 лет, нефропатии или наличии других факторов сердечно-сосудистого риска [319]. Американская диабетическая ассоциация (ADA) придерживается несколько иного подхода: статины умеренной интенсивности показаны всем пациентам с СД1 старше 40 лет наряду с модификацией образа жизни, тогда как у более молодых пациентов терапию иницируют при дополнительных факторах риска, а высокоинтенсивные статины применяют при уже диагностированных сердечно-сосудистых заболеваниях [343].

Исследование IMPROVE-IT показало, что добавление эзетимиба к статинам обеспечивает дополнительное снижение уровня холестерина ЛПНП и улучшает сердечно-сосудистые исходы у пациентов с диабетом [86]. Ингибиторы PCSK9, эффективно снижающие ЛПНП в общей популяции, предположительно принесут сопоставимую пользу и пациентам с СД1 [254]. Добавки омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у пациентов с сахарным диабетом значимого кардиопротективного эффекта не демонстрируют [52]. Исключение составляют высокие дозы этил-икозапента с повышенным соотношением эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот: исследование REDUCE-IT зафиксировало снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гипертриглицеридемией на фоне такой терапии [67].

Рекомендации NICE определяют целевой уровень артериального давления 135/85 мм рт.ст. При альбуминурии или метаболическом синдроме этот показатель снижается до 130/80 мм рт.ст., а препаратами первой линии служат ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина [319]. ADA придерживается иных ориентиров: для большинства пациентов целевое АД составляет 140/90 мм рт.ст.,

тогда как лицам с высоким сердечно-сосудистым риском рекомендуется достигать значений 130/80 мм рт.ст. [343]. Выбор антигипертензивного препарата, согласно этим рекомендациям, определяется доказанной эффективностью конкретного средства. Альбуминурия требует обязательного включения в терапию ингибиторов АПФ или БРА [120]. Микро- и макроальбуминурия, равно как и снижение скорости клубочковой фильтрации, признаются независимыми факторами кардиоваскулярного риска [101].

При сахарном диабете 1 типа избыточная масса тела обычно не считается значимым фактором риска. Вместе с тем в исследовании DCCT выраженное увеличение веса сопровождалось отсроченным ростом сердечно-сосудистых осложнений, что нивелировало преимущества интенсивного гликемического контроля [345]. Прямых доказательств того, что физическая активность снижает кардиоваскулярный риск при данном заболевании, пока нет. Однако зафиксировано ее благоприятное воздействие на гликемию, липидный профиль, артериальное давление и эндотелиальную функцию [386, 191]. Эти данные указывают на целесообразность пропаганды здорового образа жизни среди пациентов, хотя следует учитывать потенциальные барьеры (в частности, риск гипогликемии) [277].

Низкоуглеводные диеты, несмотря на популярность в контроле постпрандиальной гликемии, практически не влияют на традиционные кардиоваскулярные факторы риска [356]. Повышенное потребление пищевых волокон, напротив, связано со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний [382], а следование диетическим рекомендациям сопровождается уменьшением интенсивности системного воспаления [41]. Данные о «липидном механизме» транспорта эндотоксина дополняют научное обоснование строгой диетотерапии при СД1. Алиментарные факторы, прежде всего жировая нагрузка, усиливают транслокацию бактериальных липополисахаридов из кишечника в системный кровоток, поддерживая хроническое воспаление [26].

Антитромбоцитарную терапию назначают главным образом для вторичной профилактики. При СД1 ее применение в первичной профилактике оправдано лишь при сочетании с дополнительными факторами риска [343]. В исследовании ASCEND участники принимали аспирин ежедневно на протяжении 7,4 лет: частота серьезных сосудистых осложнений снизилась, однако параллельно возросла вероятность массивных кровотечений [53]. Баланс пользы и вреда оказался почти равновесным: чтобы предотвратить одно сосудистое событие, лечение требовалось 91 пациенту, тогда как одно серьезное кровотечение развивалось у одного из 112 получавших препарат.

Проспективное исследование с участием 33 333 пациентов с СД1 продемонстрировало, что риск острого инфаркта миокарда и сердечной недостаточности остается существенно повышенным даже при достижении целевых значений основных факторов риска [360]. Этот результат сохраняется на фоне прогресса в области реваскуляризации и расширения использования систем мониторинга гликемии [409]. Каждый некорректируемый фактор риска связан со значительным увеличением избыточного риска, что указывает на потребность в комплексном управлении всеми модифицируемыми параметрами.

Среди перспективных подходов выделяется применение сахароснижающих препаратов, применяемых при сахарном диабете 2-го типа и обладающих доказанным кардиопротективным эффектом. Так, Метформин назначают пациентам с избыточной массой тела, для повышения чувствительности тканей к эндогенному инсулину [343], при этом прямое влияние метформина на развитие атеросклероза на данный момент не доказано [334]. Препараты из группы аналогов глюкагон подобного пептида-1 способны лучшему контролю HbA1c и снижению массы при СД1 [291], но их применение сопряжено в возможный риск развития гипогликемии и кетоза. Аналог амилина, прамлинтид, одобрен для лечения СД1 в США, он улучшает гликемический контроль и способствует снижению веса [357], к тому же, прамлинтид может благоприятно влиять на сердечно-сосудистую систему за счет уменьшения постпрандиальной гипергликемии [89].

Глифлозины, используемые при СД2, в настоящее время также являются перспективными препаратами для изучения в контексте СД1 [148]. По данным литературы, двойное ингибирование SGLT1/2 снижает постпрандиальную гликемию эффективнее, чем изолированное воздействие на один транспортер [293]. Анализ назначения глифлозинов показал, что дозы инсулина можно уменьшить без роста риска гипогликемии [463], однако потенциальная угроза диабетического кетоацидоза требует осторожности при назначении этих препаратов.

В дополнение к коррекции традиционных факторов риска перспективным новым направлением является воздействие на воспалительные механизмы атерогенеза. По данным клинических исследований, моноклональное антитело к интерлейкину-1 β (канакинумаб) показало возможность снижения остаточного кардиоваскулярного риска путем модуляции воспалительного ответа [366].

1.2 Липополисахарид и микро-/макрососудистое поражение при СД1

Липополисахарид грамнегативной флоры способен выступать еще одним фактором, провоцирующим атеросклеротические изменения при сахарном диабете первого типа [174].

Системное и локальное воспаление, в том числе низкоинтенсивное воспаление, сопровождающееся уровнем СРБ от 3 мг/л до 10 мг/л занимает особое место в этиопатогенезе атеросклероза, на что указывают повышенные показатели маркеров воспалительной реакции у пациентов с атеросклеротическим поражением [304, 458, 415, 230]. Воспалительный фон во многом зависит от целостности барьеров, ограничивающих попадание антигенов из внешней среды, например из просвета кишечника. Кишечный эпителий выполняет функцию ключевого защитного барьера между внутренней средой организма и внешними факторами [178]. При повреждении кишечного эпителия нарушается селективная

проницаемость, а помимо воды, питательных веществ и биоактивные соединений, внутрь поступают также патогены, микробные и пищевые антигены [37, 178].

Эндотоксин входит в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий и, являясь «экзогормоном адаптации» запускает провоспалительные реакции, участвуя в поддержании гомеостаза и регуляции адаптивных процессов [37, 393, 371, 342, 353]. В норме ЛПС присутствует в сыворотке крови в низких концентрациях, но даже субклинический уровень эндотоксина может провоцировать развитие атеросклеротических изменений [454], что подтверждается клиническим исследованием, в котором пятилетнее наблюдение за лицами без атеросклеротических изменений показало связь хронических бактериальных инфекций примерно с 40% впервые выявленных случаев атеросклероза [235].

В экспериментальных исследованиях при моделировании сахарного диабета также была выявлена усиленная транслокация липополисахарида через кишечный барьер, а его плазменная концентрация была выше, чем в группе контроля [85]. К сожалению, большая часть исследований на данный момент сосредоточена на изучении эндотоксинемии при СД2, тогда как СД1 уделена лишь треть исследований [173]. У пациентов с СД1 уровень циркулирующего ЛПС превышает верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза; особенно высокие значения зафиксированы при микрососудистых осложнениях, прежде всего при диабетической нефропатии [173, 250]. Отечественные исследователи обнаружили восьмикратное превышение концентрации ЛПС (более чем в 8,8 раза) уже в момент манифестации СД1 [31].

Этот феномен допускает два объяснения. Первое связывает резкое повышение ЛПС с острым нарушением барьерной функции кишечника на фоне выраженной гипергликемии в дебюте заболевания. Второе предполагает, что концентрация ЛПС возросла еще до клинической манифестации и сама по себе могла спровоцировать ЛПС-индуцированный инсулит. Такая гипотеза согласуется с данными об участии ЛПС в патогенезе аутоиммунных состояний [151, 439].

Распознавание ЛПС как основного молекулярного паттерна (PAMP), характерного для грамотрицательной флоры, происходит через паттерн-распознающие рецепторы (PRR), в частности Toll-подобные рецепторы (TLR) 4-го типа [307]. TLR4 экспрессируется на клеточной поверхности и распознает бактериальные компоненты, преимущественно ЛПС [92, 268]. Когда ЛПС связывается с TLR4 на иммунных клетках, запускается генерация и высвобождение провоспалительных хемокинов и цитокинов; параллельно активируются дендритные клетки и Т-клетки [182].

В ЛПС-сигнализации помимо TLR4 задействованы ЛПС-связывающий белок, белок миелоидной дифференцировки 2 (MD-2) и CD14. Эти молекулы экспрессируются преимущественно на поверхности макрофагов и моноцитов. Их взаимодействие запускает сигнальный каскад с участием ИЛ-1 рецептор-ассоциированной киназы (IRAK-1) и фактора миелоидной дифференцировки 88 (MyD88), что ведет к активации ядерного фактора NF-κB и последующей выработке медиаторов воспаления [452, 228, 93].

Нарушение целостности кишечного барьера позволяет липополисахариду проникать из просвета кишечника в системный кровоток, что влечет за собой развитие эндотоксиновой агрессии, известной также как метаболическая эндотоксинемия [32, 85, 310]. Сам липополисахарид быстро распадается в организме, поэтому для оценки данного состояния был предложен более стабильный маркер – липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) [181, 272]. Этот белок функционирует как гуморальный медиатор врожденного иммунного ответа на липополисахариды. Измерение его концентрации представляет собой непрямой, но валидный метод количественной оценки эндотоксиновой нагрузки в системном кровотоке; ЛСБ признан надежным биомаркером метаболической эндотоксинемии [181, 272].

Рецептор CD14 играет существенную роль в передаче эффектов липополисахарида на эндотелий и развитии атеросклероза. Уровни растворимого CD14 напрямую коррелируют с образованием атероматозных бляшек в сонных

артериях и показателями артериальной жесткости [45]. Традиционно считалось, что эндотелиальные клетки не экспрессируют CD14 и взаимодействуют с ЛПС преимущественно через sCD14 [164, 423]. Однако ряд работ опровергает эту позицию: экспрессия CD14 обнаружена *in vitro* на клетках эндотелия пупочной вены человека [219], а также на поверхности коронарных артерий в гладкомышечном слое [411].

Генетический полиморфизм гена, кодирующего CD14, связан со снижением вероятности инфаркта миокарда у лиц с низкими факторами риска. Точные последствия таких генетических изменений для уровня экспрессии CD14 на клеточной поверхности и для ЛПС-сигнализации остаются невыясненными [433]. Экспрессия рецептора CD14 на клетках эндотелия сосудов и на иммунокомпетентных клетках, способствует развитию местного воспаления в очагах атеросклеротического поражения.

Также выявлена взаимосвязь между уровнем сывороточного ЛСБ и толщиной интимы сонной артерии, что указывает на вероятную роль ЛСБ в развитии атеросклероза [388]. Хроническое субклиническое персистирование граммотрицательной инфекции при нарушении соотношения ЛСБ/CD14 также участвует в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов [423, 62]. Снижение соотношения ЛСБ/CD14 сопровождается активацией гладкомышечных и эндотелиальных клеток в коронарных сосудах [411].

Липополисахарид имеет несколько механизмов воздействия на клетки эндотелия, помимо CD14-опосредованного пути, TLR4 на эндотелиальных клетках микрососудов дермы во многом определяет характер реакции на ЛПС [149]. TLR4 обнаружен в зонах атеросклеротического поражения у животных и человека, локализуясь преимущественно на M1-макрофагах и эндотелиальных клетках [462, 139]. TLR4 также экспрессируется на гладкомышечных и эндотелиальных клетках коронарных артерий и клетках подкожных вен человека [411, 369].

Животные с дефицитом TLR4 в экспериментальных моделях демонстрировали сниженную частоту ишемически-реперфузионного повреждения

миокарда, меньшее количество инфарктов при перевязке коронарных сосудов с последующей реперфузией, а также более низкий уровень перекиси липидов [324].

Воспалительные реакции, опосредованные сигнальным путем TLR4, вероятно, участвуют в патогенезе ишемического повреждения миокарда. Однако в другом исследовании интенсивность атеросклероза корня аорты у мышей с двойным нокаутом по TLR4 и apoE не отличалась от таковой у контрольных мышей с нокаутом только по apoE [460]. Уникальные особенности мышечной иммунной системы ограничивают экстраполяцию этих результатов на человека.

Однонуклеотидные полиморфизмы в гене TLR4 изучались применительно к атеросклерозу. Носители генотипа AG полиморфизма Asp299Gly реже страдают атеросклерозом и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе острым коронарным синдромом [384, 50, 236]. Этот полиморфизм связан с повышенной концентрацией фибриногена в плазме крови, а также растворимых форм VCAM-1 и интегринов, участвующих в миграции иммунных клеток в ткани [236, 47]. Содержание медиаторов воспаления и белков острой фазы тоже коррелировало с полиморфизмом Asp299Gly [236].

Полиморфизм TLR4 +896A/G ассоциирован со сниженным уровнем лейкотриена B4 и простагландина E2, что ослабляет воспалительную реакцию и, вероятно, уменьшает риск возрастных сердечно-сосудистых заболеваний [59]. Однако ряд исследований не выявил связи между однонуклеотидными полиморфизмами TLR4 и сердечно-сосудистой патологией [467, 316]. Противоречивость данных объясняется различиями в диагностических критериях атеросклероза, экспериментальных методиках и дизайне исследований, включая неоднородные критерии отбора участников.

В единственной известной публикации, посвященной анализу систем, связывающих липополисахариды, были изучены 97 пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Исследование продемонстрировало значительное повышение концентрации ЛПС на фоне снижения уровня липополисахарид-связывающего

белка. Параллельно возрастали маркеры воспаления: интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α [51].

Из литературных данных известно, что при СД1 развиваются значительные нарушения со стороны плотных контактов кишечного эпителия. Повышенная проницаемость способствуют усиленному проникновению ЛПС в портальный кровоток и лимфатические сосуды [233, 302, 378, 397, 459]. Однако, данных об одновременной регистрации состояния повышенной проницаемости и развитии эндотоксинемии у пациентов с СД1 на данный момент нет.

Нарушение целостности кишечного барьера и экспрессии белков плотных контактов (вне зависимости от вызвавших его причин) позволяет липополисахаридам беспрепятственно проникать в портальный кровоток, откуда они распространяются системно [282]. Липополисахариды способны формировать порочный круг: попадая в кровоток, они дополнительно дестабилизируют барьерную функцию кишечного эпителия [422].

Взаимодействие ЛПС и липопротеинов

Липопротеины, в первую очередь ЛПВП, участвуют в элиминации циркулирующего ЛПС: они связывают молекулу эндотоксина и доставляют ее в гепатоциты, откуда токсин выводится с желчью [157, 152, 257, 158, 364]. ЛПНП обладают значительно меньшей способностью к клиренсу ЛПС по сравнению с ЛПВП. Введение рекомбинантного ЛПВП перед инъекцией ЛПС приводило к снижению концентрации ЛПНП, уменьшению высвобождения провоспалительных медиаторов (ФНО- α , IL-6, ИЛ-8) и резкому падению экспрессии CD14 на поверхности моноцитов при сохраненных показателях растворимой фракции [325].

Эстрадиол-индуцированное увеличение экспрессии рецепторов к ЛПНП на гепатоцитах в сочетании с подавлением продукции липопротеинов печеночными клетками под действием 4-аминопироло-(3,4-D)пиримида снижало выживаемость лабораторных мышей после введения ЛПС [152]. Модифицированные ЛПНП (мЛПНП) взаимодействуют с ЛПС иначе, чем нативные липопротеины.

Рецепторы-падальщики CD36 и CD204, экспрессируемые на макрофагах, отвечают за поглощение мЛПНП; в ЛПС-активированных макрофагах захват ацетилированного ЛПНП снижается вследствие уменьшения экспрессии этих рецепторов [187].

Эксперименты на мышах линии ApoE^{-/-} с моделью ЛПС-индуцированного атеросклероза показали, что аполипопротеин А-I (apoA-I), ассоциированный с ЛПВП, ингибирует развитие атеросклеротических поражений [471]. Механизм этого защитного эффекта связан с блокировкой воспалительной реакции через активацию сигнального белка STAT3 и повышение уровня тристетрапролина (ТТР). ApoA-I подавляет экспрессию мРНК нескольких провоспалительных медиаторов посредством STAT3-зависимого пути и стимулирует экспрессию цитокинового мРНК-дестабилизирующего белка ТТР в макрофагах [470]. ЛПВП, следовательно, могут снижать риск развития атеросклероза через модуляцию клеточной активации, опосредованной ЛПС.

ЛПС и окислительный стресс при атеросклерозе

Окисление реактивными формами кислорода (АФК) играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза [177, 275]. При воздействии ЛПС клетки эндотелия усиленно вырабатывают антиоксидантные ферменты, что указывает на попытки эндотелиоцитов компенсировать накопление АФК [171, 416, 244]. ЛПС запускает генерацию АФК в фагоцитах через активацию никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат (НАДФН) оксидазы – основного катализатора производства АФК в кровеносных сосудах [432]. Помимо этого, ЛПС вызывает генерацию O₂ посредством фосфорилирования цитозольного фактора нейтрофилов 1 (p47phox) и его транслокации на плазматическую мембрану клетки [128].

НАДФН-оксидаза экспрессируется в сосудистых гладкомышечных клетках, сосудистых эндотелиальных клетках и сосудистых фибробластах; ее активность связана с повышенной продукцией воспалительных цитокинов, ростом и

апоптозом гладкомышечных клеток, что способствует развитию атеросклероза [289, 274, 80].

Дисфункция эндотелия и ЛПС

Многочисленные исследования подтверждают, что ЛПС играет роль в развитии эндотелиальной дисфункции. В работе Chou и коллег было показано, что введение мышам дикого типа ЛПС в течение 4 часов существенно снижает вызываемую ацетилхолином вазодилатацию [100], что также подтвердилось в других аналогичных исследованиях [429]. На фоне воздействия ЛПС также снижается биодоступность оксида азота (NO), что проявлялось у мышей исчезновением эффекта ингибирования eNOS на уровень вазодилатации [105, 265].

Биодоступность оксида азота во многом зависит от уровня свободных радикалов, продуцируемых НАДФ-оксидазой, так как супероксид инактивирует эндотелиальный NO. Обработка эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) ЛПС в концентрации 5 мкг/мл на протяжении 1 часа повышала уровень супероксида в 1,5 раза, тогда как общее образование свободных радикалов возрастало почти в 3 раза [478]. Добавление дифенилениодония хлорида, подавляющего НАДФ-оксидазу, устраняло образование свободных радикалов [479]. Исследование механизмов ЛПС-индуцированной эндотелиальной дисфункции у 10-недельных самцов мышей показало: апоцинин, ингибитор НАДФ-оксидазы, восстанавливал активность NO [429].

Схожий с апоцинином эффект развивался при блокировании рецепторов TLR4. Нарушалось вызванное ЛПС снижение фосфорилированной эндотелиальной NOS и уменьшалась активность НАДФ-оксидазы в эндотелиальных клетках [100]. Эксперименты на животных моделях продемонстрировали, что введение ЛПС одновременно повышало уровни и экспрессию TLR4 и увеличивало продукцию реактивных форм кислорода. Применение препарата TAK-242 (антагониста TLR4) существенно усиливало

ацетилхолин-зависимую вазодилатацию, снижало экспрессию TLR4 и подавляло образование супероксид-аниона в аорте [443].

После суточной инкубации с ЛПС в гладкомышечных клетках человеческой аорты увеличивается экспрессия мРНК TLR4, и данный эффект является дозозависимым [190]. В исходном состоянии эндотелиальные клетки пупочной вены характеризуются достаточно низким базальным уровнем мРНК TLR4; максимум достигается через 30 минут после воздействия 100 нг/мл ЛПС, тогда как пик экспрессии TLR4 фиксируется спустя 2 часа [450].

Сходные результаты по активации TLR4 и его сигнального адаптера MyD88 получены в ходе 24-часовой обработки клеток пупочной вены человека ЛПС в концентрации 5 мкг/мл [478, 479]. Эндотелиальные клетки человеческой аорты уже после 12-часовой инкубации с ЛПС на уровне 10 нг/мл отвечают активацией MyD88 [112].

В экспериментах подтверждена роль TLR4 в развитии ЛПС-индуцированной эндотелиальной дисфункции, так мышам с нокаутом гена TLR4 вводили ЛПС внутривенно, что не сопровождалось у этих животных ацетилхолин-индуцированной вазодилатацией ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой диких мышей) [265].

Совокупность приведенных данных указывает на то, что активация TLR4 посредством ЛПС запускает каскад реакций, приводящий к усиленной продукции реактивных форм кислорода через НАДФ-оксидазу. Далее происходит инактивация eNOS, снижается биодоступность оксида азота, что составляет патогенетическую основу эндотелиальной дисфункции.

ЛПС и воспаление сосудистой стенки

Патогенное действие ЛПС не ограничивается прямым влиянием на функцию эндотелия, так эндотоксин грамотрицательной флоры способен запускать воспалительные реакции непосредственно в стенках кровеносных сосудов, действуя на эндотелий. Механизм повреждения эндотелия под действием ЛПС

детально исследован на экспериментальной модели культивируемых клеток пупочной вены человека. Уже через тридцать минут контакта с ЛПС уровень ингибитора ядерного фактора каппа-В (IкВ α) существенно падает, что влечет за собой активацию NF-кВ [450].

Продолжительная инкубация с ЛПС в концентрации 100 нг/мл вызывала снижение IкВ α на $34,7 \pm 3,1\%$, тогда как ядерная локализация белка p65 NF-кВ возрастала в $9,6 \pm 1,1$ раза при параллельном уменьшении его цитоплазматического содержания на $36,7 \pm 3,3\%$. Эти изменения сопровождалось повышением секреции IL-6 до $864,8 \pm 32,3$ пг/мл по сравнению с $151,8 \pm 12,7$ пг/мл в контрольной группе, а уровень мРНК увеличился в $2,2 \pm 0,3$ раза ($p < 0,01$) [271].

Уровень фосфорилированной p38МАРК параллельно возрастал, достигая пика через 10 минут и возвращаясь к исходным значениям за 60 минут [265]. Селективный ингибитор p38МАРК при предварительной обработке клеток частично блокировал транслокацию NF-кВ [264, 199], что свидетельствует о регуляторной роли этой киназы в ЛПС-индуцированной активации NF-кВ. Ингибирование p38МАРК также восстанавливало нарушенную ацетилхолин-индуцированную вазодилатацию, обнаруживая связь данного сигнального пути с окислительно-восстановительными процессами [225].

В конечном итоге существует два взаимозависимых механизма. Подавление активности НАДФ-оксидазы 4 заметно снижало уровень белка p65 NF-кВ в клетках пупочной вены, стимулированных липополисахаридом [478]. Молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин) привлекают особое внимание исследователей в контексте ЛПС-индуцированной активации эндотелиальных клеток. Экспрессия мРНК ICAM-1 и E-селектина в эндотелиальных клетках существенно нарастала с увеличением времени воздействия ЛПС [223, 466]. Предварительная обработка клеток пупочной вены человека ингибитором p38МАРК эффективно подавляла ЛПС-индуцированную активацию ICAM-1 и VCAM-1 [90].

Клинические исследования подтвердили эти данные: внутривенное болюсное введение ЛПС здоровым добровольцам вызывало резкое повышение

уровня E-селектина [79]. Четырехчасовая фармакологическая ингибция пути NF-κB препаратом LY2228820 приводила к существенному снижению экспрессии молекул адгезии VCAM-1 и E-селектина в клеточных культурах, стимулированных липополисахаридом, что объясняет наличие сильной функциональной связи между сигнальными путями p38MAPK и NF-κB в патогенезе воспаления сосудистой стенки [118], ключевую роль в которой играет TLR4, что подтверждается экспериментами на мышах с нокаутом TLR4 и одновременным введением ЛПС без активации NF-κB [146].

ЛПС, воздействуя на эндотелий сосудов, запускает последовательную активацию TLR4-опосредованного воспалительного каскада поэтапно, активируя p38MAPK, затем деградируя ингибитор IκBα, открывая путь для перемещения p65 NF-κB из цитоплазмы в ядро. Там p65 NF-κB связывается с промоторами генов и стимулирует транскрипцию провоспалительных цитокинов (IL-6) и молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин).

ЛПС и фиброзирование

Трансформирующий фактор роста-бета регулирует развитие фиброза и синтез внеклеточного матрикса [161, 297], а также выполняет иммуносупрессивную функцию и ограничивает избыточные воспалительные реакции [119]. В частности, он индуцирует поляризацию макрофагов в противовоспалительный фенотип M2 даже на фоне стимуляции ЛПС, ослабляя воспаление [232].

Сигнальный путь TФР-β представлен каскадом взаимодействия семейством транскрипционных факторов Smad, состоящее из трёх функциональных групп. К ним относятся рецептор-активируемые (R-Smads), медиаторные (Co-Smad) и ингибиторные (I-Smads) варианты [390]. Активация TLR4 липополисахаридом сопровождается нарушением передачи сигнала TФР-β1 в микроглии, снижая противовоспалительный потенциал и приводя к последующей длительной персистенции воспаления [300]. Также ЛПС подавляет экспрессию Smad6,

индуцированную ТФР- β 1, и изменяет характер фосфорилирования Smad3, что дополнительно ослабляет противовоспалительное действие [237].

ЛПС также может стимулировать выработку ТФР- β через паракринные и аутокринные пути за счет подавления мембранного ингибитора VAMBI при активации сигнального пути TLR4/MyD88/NF- κ B [414]. Помимо этого, ЛПС через TLR4 способен «трансаktivировать» рецептор TФPBR1, не влияя на выработку непосредственно ТФР- β , запуская повышенную экспрессию гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и тем самым повышая риск сердечно-сосудистых осложнений [39].

ЛПС может подавлять противовоспалительные функции ТФР- β 1 и способствовать длительной персистенции воспаления через поляризацию макрофагов в провоспалительный M1 тип, а также активировать синтез ТФР- β 1 и рецепторов к ТФР- β 1, усиливая экспрессию протромботических факторов, что может усугублять атерогенез и тромбообразование.

Всё вышеизложенное позволяет рассматривать ЛПС как важнейший патогенетический компонент, даже в концентрациях, намного меньших, чем при системных воспалительных реакциях, играющий одну из ведущих ролей в развитии микро- и макрососудистых осложнений при СД1.

На рисунке 1 представлена совокупная патогенетическая схема влияния ЛПС на эндотелий сосудов, составленная на основании уже имеющихся данных, а также данных наших предыдущих исследований. Как видно на рисунке 1, ЛПС потенцирует те патологические изменения, которые вызывает хроническая гипергликемия, и приводит к повышенному количеству окисленных метаболитов, в частности ЛПНП, которые и проявляют основные атерогенные свойства.

На этом фоне системы, которые в норме должны осуществлять лимитирующую функцию в отношении ЛПС, находятся в дисфункциональном состоянии и не способны снижать агрессивное воздействие эндотоксина на клетки эндотелия. ЛПС также влияет на экспрессию рецепторов CD36 и CD204, что

негативно сказывается на протекции сосудистой стенки против проникновения ЛПНП в эндотелий.

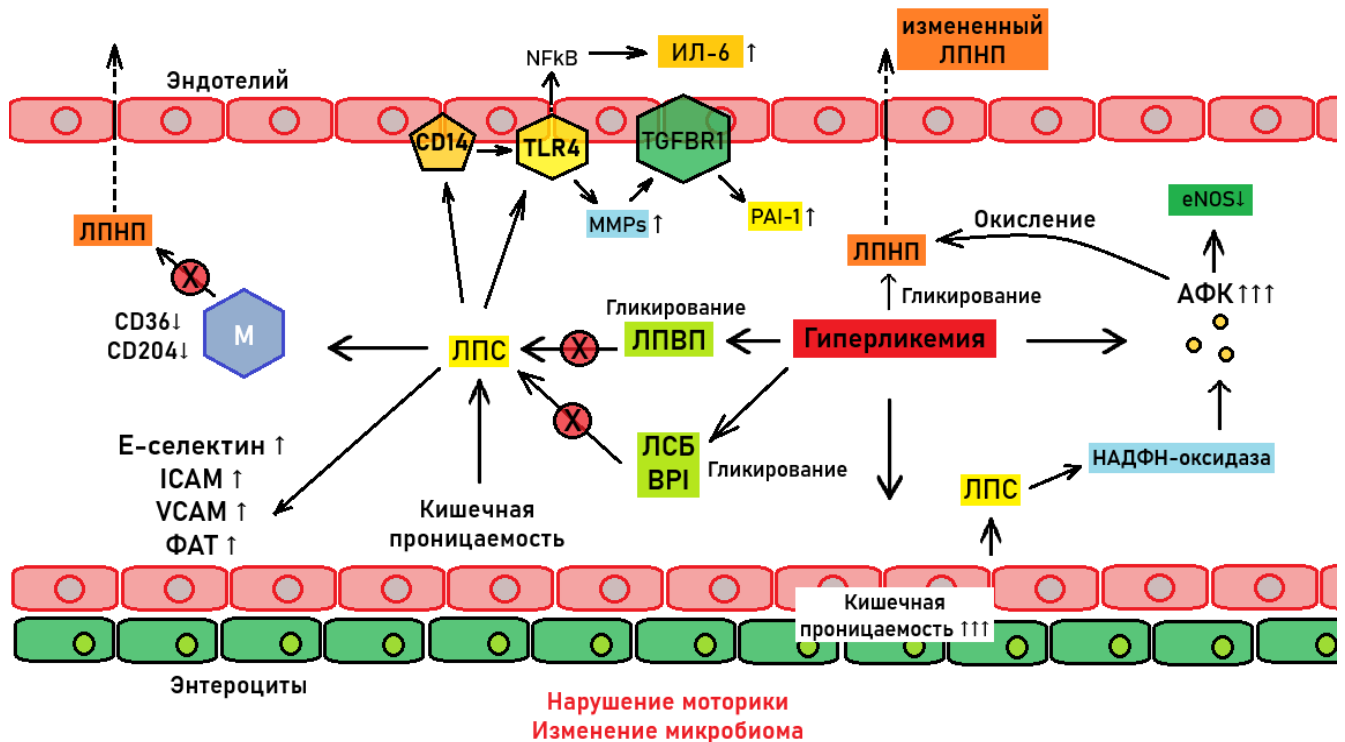


Рисунок 1 – Пути влияния ЛПС на патогенез сосудистых изменений при СД1

1.3 Перспективы применения полифенолов винограда и минеральных вод при СД1

Контроль гликемии по-прежнему составляет основу терапии сахарного диабета 1-го типа. Прогресс фармакологии и широкая доступность инсулинов не решили проблему полностью, и значительная часть пациентов с СД1 так и не достигает целевых показателей HbA1c [140]. На фоне хронической гипергликемии и дефицита инсулина развивается ряд метаболических нарушений, таких как дислипидемия, окислительный стресс, низкоинтенсивное воспаление и эндотоксиновая агрессия. Всё это сопровождается развитием системного

поражения эндотелия сосудов и существенно повышают сердечно-сосудистый риск [208, 173, 25].

Разнообразие патогенетических механизмов при сахарном диабете 1 типа побуждает исследователей искать дополнительные методы регуляции, в том числе немедикаментозные. Особое внимание привлекают биологически активные вещества растительного происхождения, прежде всего полифенолы [258]. Литературные данные свидетельствуют о множественных эффектах этих соединений, так полифенолы проявляют противовоспалительные, антиоксидантные и гипогликемические свойства [154, 323, 379, 135].

Растительная пища (овощи, фрукты, чай, кофе) богата полифенолами [279] и с химической точки зрения подразделяются на флавоноиды, стильбены, лигнаны, фенольные кислоты, ресвератрол и ряд других групп [279]. Доступность в повседневном рационе в сочетании с многоцелевым воздействием на метаболические процессы делает полифенолы перспективным инструментом для модуляции патогенеза различных заболеваний, включая сахарный диабет 1-го типа.

Проантоцианидины разной степени полимеризации и антоцианы составляют основу полифенольного состава винограда; в меньших количествах присутствуют фенольные кислоты, ресвератрол с производными и другие флавоноиды [377]. Виноделие трансформирует исходный профиль: ферментативные и неферментативные реакции на всех этапах производства (от дробления ягод через ферментацию до выдержки) порождают новые метаболиты, формирующие сложную химическую картину красного вина [261]. Полифенольная фракция готового напитка включает свободные проантоцианидины и антоцианы, их ассоциативные комплексы, пираноантоцианины, прочие производные фенольных соединений [261].

Содержание и соотношение полифенолов варьируется под влиянием генетических факторов (прежде всего сорта винограда) и агротехнических условий возделывания. Данная работа посвящена анализу полифенольного профиля

автохтонных сортов Республики Крым и продуктов их переработки; детализированные результаты приведены в таблице 1.2 [35, 1, 14].

Таблица 1.2 – Полифенольный состав сока винограда и продуктов его переработки

Продукт	Качественный состав	Количественный состав (мг/дм ³)
Виноградный сок сорта «Каберне»	Антоцианы	0,72
	Кверцетин-3-О-	0,90
	(+)-D-техин	0,07
	Кафтаровая кислота	49,76
	Сиреневая кислота	1,68
Виноградный сок сорта «Мерло»	Антоцианы	26,19
	Кверцетин-3-О-	3,66
	(+)-D-техин	2,12
	Кафтаровая кислота	104,35
	Галловая кислота	0,23
	Сиреневая кислота	7,70
Вино «Каберне» ГК НПАО «Массандра»	Антоцианы	20,3
	Кверцетин-3-О-	8,5
	Кверцетин	2,8
	(+)-D-техин	34,7
	(-)-Эпикатехин	34,5
	Кафтаровая кислота	45,6
	Каутаровая кислота	7,5
	Галловая кислота	39,3
	Сиреневая кислота	7,0
	Олигомерные проантоцианидины	187,0

Продолжение таблицы 1.2

Вино «Каберне» ГК НПАО «Массандра»	Полимерные проантоцианидины	3045,0
Вино «Мерло» ГК НПАО «Массандра»	Антоцианы	23,8
	Кверцетин-3-О-	15,9
	Кверцетин	1,6
	(+)-D-техин	44,8
	(-)-Эпикатехин	47,4
	Кафтаровая кислота	58,0
	Каутаровая кислота	10,0
	Галловая кислота	42,6
	Сиреневая кислота	5,3
	Олигомерные проантоцианидины	222,0
	Полимерные проантоцианидины	3723,0
Вино «Саперави» ГК НПАО «Массандра»	Антоцианы	23,4
	Кверцетин-3-О-	11,5
	Кверцетин	1,2
	(+)-D-техин	26,8
	(-)-Эпикатехин	29,7
	Кафтаровая кислота	44,3
	Каутаровая кислота	7,4
	Галловая кислота	33,8
	Сиреневая кислота	9,0
	Олигомерные проантоцианидины	200,0
	Полимерные проантоцианидины	3525,0

Продолжение таблицы 1.2

Пищевой концентрат «Эноант» ООО «РЕССФУД»	Антоцианы	18,9
	Кверцетин-3-О-	3,1
	Кверцетин	49,6
	(+)-D-техин	177,6
	(-)-Эпикатехин	118,4
	Кафтаровая кислота	11,7
	Каутаровая кислота	1,8
	Галловая кислота	341,1
	Сиреневая кислота	22,6
	Олигомерные проантоцианидины	603,0
	Полимерные проантоцианидины	28155,0
Пищевой концентрат «Фэнокор» ООО «РЕССФУД»	Кверцетин-3-О-	15,4
	Кверцетин	10,2
	(+)-D-техин	1752,6
	(-)-Эпикатехин	1374,2
	Галловая кислота	1119,2
	Олигомерные проантоцианидины	4598,0
	Полимерные проантоцианидины	172662,0

Кверцетин

Кверцетин, присутствующий в винограде, обладает широким спектром терапевтических свойств: антиоксидантной, противовоспалительной, антидиабетической и антибактериальной активностью, а также кардиопротекторным и нейропротекторным действием [279]. Изучение его защитных эффектов при сахарном диабете 1 типа ведется главным образом на экспериментальных моделях. В недавнем исследовании было установлено, что на фоне применения кверцетина снижается экспрессия индуцибельной NOS, и происходит нарушение транслокации NF- κ B, что препятствует цитокин-опосредованному апоптозу β -клеток [115].

Также кверцетин способен стимулировать регенерацию островковых β -клеток, способствовать дифференцировке новых островковых клеток из стволовых клеток костного мозга [279], а также усиливать пролиферацию β -клеток при стрептозотоцин-индуцированном диабете у мышей через подавление p21 [241]. Также кверцетин способствует повышению антиоксидантной защиты и усилению секреции эндогенного инсулина [56].

Кверцетин влияет на липидный обмен несколькими путями, активируя путь PPAR γ -ABCA1, усиливая эффлюкс холестерина из макрофагов и препятствуя формированию пенных клеток в стенке сосудов [367].

Также он существенно подавляет активность белка-переносчика триглицеридов (МТТР), что снижает образование хиломикронов. Вместе с тем кверцетин усиливает селективный захват ЛПВП гепатоцитами [413]. Все вышеуказанные механизмы в целом указывают на потенциал соединения для коррекции дислипидемии.

Антоцианы и процианидины

Антоцианы и процианидины из продуктов переработки винограда воздействуют на основные патогенетические механизмы при сахарном диабете 1 типа. Экспериментально доказано, что цианидин-3-глюкозид *in vitro* оказывал

протективное действие на β -клетки поджелудочной железы в отношении окислительного повреждения; в моделях стрептозотоцин-индуцированного диабета у мышей это соединение снижало уровень глюкозы крови и улучшало ее переносимость [412]. Молекулярный механизм такого действия связан с активацией сигнальных каскадов ERK1/2 и PI3K/AKT, последующим усилением Nrf2-зависимой экспрессии гемоксигеназы-1 (HO-1) и ослаблением окислительного стресса [259].

Антоцианы способствуют сохранению функциональной активности трансплантированных островков поджелудочной железы [273].

Экстракт черноплодной рябины, по содержанию полифенолов сопоставимый с виноградными продуктами, изучался на модели диабета, индуцированного стрептозотоцином. Результаты продемонстрировали двойной эффект: гипогликемический (снижение уровня глюкозы в крови) и защиту островковых β -клеток поджелудочной железы [218].

Также антоцианы принимают участие в регуляции липидного обмена, подавляя активность белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР), вследствие чего снижается концентрация атерогенных фракций холестерина, в частности ЛПНП [349].

Эпикатехины и галловая кислота

Эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) из виноградных семян оказывает протективное влияние на β -клетки поджелудочной железы, предотвращая цитокин-индуцированное повреждение островковых клеток, и восстанавливая глюкозозависимую секрецию эндогенного инсулина, подавляя гиперэкспрессию iNOS и снижая продукцию NO [477]. На животной модели СД1 инкубация адипоцитов с EGCG стимулировала регенерацию ткани поджелудочной железы через модуляцию ROS/SIRT1-сигнального пути [94].

Введение 0,05% EGCG мышам линии NOD задерживало манифестацию СД1 и сопровождалось повышением уровня противовоспалительного цитокина IL-10

[165]. Защитный механизм основан на модуляции баланса между Th1/Th17 и T-регуляторными клетками подавление ROR γ t через STAT3 [420]. EGCG также способен нивелировать нарушения липидного обмена и тормозить развитие атеросклеротических изменений за счет ингибирования сигнального каскада SCAP/SREBP-1c [97].

Нефропротективное действие галловой кислоты изучалось на модели СД1: ее применение приводило к снижению циркулирующего уровня ТФР- β 1 и уменьшению его экспрессии в почечной ткани [166]. Терапия галловой кислотой на стрептозотоцин-индуцированной модели СД1 оказывала выраженный гипогликемический эффект натощак, предотвращая развитие гиперлипидемии, АГ, брадикардии и патологических изменений в клетках миокарда [326].

Ресвератрол

Ресвератрол из винограда обладает выраженными иммуносупрессивными свойствами и терапевтическим потенциалом при аутоиммунных патологиях, в том числе сахарном диабете 1-го типа [65]. Защитное действие этого соединения реализуется через несколько механизмов: блокирование КАТР- и KV-каналов усиливает секрецию инсулина, восстанавливается функциональная активность β -клеток, повышается антиоксидантная защита, подавляется клеточная инфильтрация поджелудочной железы [96, 385, 253].

Ресвератрол активирует SIRT1, что ведет к подавлению сигнального пути NF- κ B и защищает β -клетки от цитокин-индуцированного повреждения [252].

Эксперименты на животных моделях показали способность ресвератрола снижать окислительный стресс и протектировать островковые β -клетки, а также печень при стрептозотоцин-индуцированном диабете [385]. Данный эффект можно объяснить снижением экспрессии хемокинового рецептора CCR6 на клетках, продуцирующих IL-17 и макрофагах, что существенно затрудняет их миграцию в ткань поджелудочной железы [253]. Клиническое исследование с участием 13 пациентов с сахарным диабетом первого типа показало антидиабетические и

антиоксидантные свойства ресвератрола: участники получали препарат в дозе 500 мг дважды в день на протяжении 60 дней [305]. На молекулярном уровне это соединение нормализует экспрессию ключевых регуляторов апоптоза и стресс-ответа, включая каспазы 3, 8, 9, а также p38 α MAPK, JNK и ERK1 [43].

Ресвератрол активирует Nrf2 через Akt-опосредованную деградацию Keap1, что снижает окислительный стресс в тестикулярной ткани [480]. В липидном обмене соединение стимулирует обратный транспорт холестерина, блокируя рецепторы ABCA1/ABCG1 на макрофагах. Такой механизм препятствует образованию пенистых клеток и усиливает выведение холестерина с желчью [162].

Микробиом кишечника при СД1 и полифенолы

Фекальная метапротеомика позволила установить, что дисбиоз кишечника, повышенная кишечная проницаемость и активация иммунных процессов тесно связаны между собой при СД1 [167]. Кишечная стенка у пациентов с этим заболеванием воспалена: концентрация галектина-3 и фибриллина-1 возрастает, муцин деградирует, бутирата не хватает, и слизистый барьер теряет целостность [167]. Микробные компоненты проникают в системный кровоток, где запускают иммунные реакции, повреждающие β -клетки поджелудочной железы напрямую или через вторичные механизмы [127].

Научные наблюдения подтвердили способность отдельных микробных токсинов оказывать прямое цитотоксическое действие на β -клетки, что ведет к уменьшению объема панкреатических островков и снижению функциональной массы клеток [83].

Экспериментальное введение токсина *Streptomyces* в комбинации с бафиломицином A1 вызывало нарушения толерантности к глюкозе; результаты указывают на возможность прямого взаимодействия бактериальных токсинов с клетками панкреатических островков [55]. Повреждение экзокринной части поджелудочной железы, происходящее параллельно, снижает секрецию пищеварительных ферментов и антимикробных пептидов в просвет кишечника,

ослабляя противомикробную защиту, нарушая регуляцию микробиоты и модуляцию иммунного ответа [42].

Антимикробный пептид кателицидин, согласно экспериментам на животных моделях, благоприятно воздействует на стволовые клетки кишечника и β -клетки поджелудочной железы: повышает их функциональную активность, снижает интенсивность воспалительного ответа [449]. Дисрегуляция кателицидин-ассоциированных пептидов, однако, нарушает состав микробиоты толстого кишечника и создает предпосылки для развития СД1 у экспериментальных животных [266].

Проницаемость кишечника у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа нередко возрастает еще до появления явных симптомов, на доклинических этапах заболевания [123]. Этот процесс связан с активацией белка зонулина и, по всей видимости, не зависит ни от продолжительности болезни, ни от качества гликемического контроля [378]. Повышенные уровни зонулина в крови обнаруживаются у людей с подтвержденным диагнозом СД1, у их близких родственников первой степени родства, а также у носителей аутоантител, у которых клинические признаки болезни пока отсутствуют [459].

Экспериментальное применение блокатора зонулина АТ1001 на модели спонтанного развития СД1 у крыс позволило скорректировать дефект кишечного барьера и снизить частоту возникновения диабета. Это подтверждает ключевую роль зонулин-опосредованной регуляции кишечной проницаемости в патогенезе СД1 [147], а также опровергает представление о повышенной проницаемости как о вторичном проявлении сахарного диабета.

На данный момент известно, что полифенолы способны многофакторно влиять на качественный и количественный состав кишечного микробиома, так, например, была подтверждена антибактериальная активность EGCG против *Staphylococcus aureus*. Эпигаллокахетин нарушает целостность липидного бислоя клеточных мембран, подавляет продукцию слизи и образование биопленок. EGCG

также нейтрализует энтеротоксин В, а также проявляет синергизм в сочетании с β -лактамными антибиотиками и карбапенемами [113].

Флаван-3-олы действуют против *Clostridium* spp., *Salmonella typhi* и энтерогеморрагических штаммов *E. coli* [437]. Антоцианы и продукты их метаболизма, напротив, стимулируют рост бифидобактерий, лактобацилл и энтерококков, параллельно угнетая патогенную флору за счет ингибирования сульфгидрильных групп ферментов и неспецифических взаимодействий с мембранными белками [249].

Мишенями для полифенолов в микробных клетках служат поверхностные адгезины, компоненты клеточной стенки и мембраносвязанные ферменты; еще один вероятный путь воздействия связан с ограничением доступности субстратов для микроорганизмов [347].

Систематизированные данные о влиянии полифенолов на кишечную микробиоту, в том числе ингибирование и стимулирование роста конкретных штаммов приведены в таблице 1.3 [106, 196, 287].

Таблица 1.3 – Влияние полифенолов на микробиом кишечника

Полифенол	Микробиота	Эффект
Кверцетин	<i>Lactobacillus hilgardii</i>	↑
	<i>Escherichia coli</i>	↓
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	↑
	<i>Salmonella</i>	↓
	<i>Proteus mirabilis</i>	↓
	<i>Serratia marcescens</i>	↓
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	↓

Продолжение таблицы 1.3

Кверцетин	Flavobacterium sp.	Не ингибирует
	Firmicutes	↓
Антоцианы	Lactobacillus acidophilus	↑
	Helicobacter pylori	↓
	Bifidobacterium	↑
Эпигалокатехин-3-галлат	Lactobacillus	Не ингибирует
Катехины и эпикатехины	Lactobacillus hilgardii	↑
	Escherichia coli	↓
	Salmonella	↓
	Bifidobacterium	↑
	Proteus mirabilis	↓
	Klebsiella pneumoniae	↓
Галловая кислота	Lactobacillus hilgardii	↑
	Escherichia coli	↓
	Proteus mirabilis	↓
	Klebsiella pneumoniae	↓
	Flavobacterium sp	Не ингибирует
	Bifidobacterium	↑
Ресвератрол	Lactobacillus	↑
	Bifidobacterium	↑
	Proteus mirabilis	↓
	Helicobacter pylori	↓
	Firmicutes	↓
	Bacteroides	↑

Примечание: ↑ - способствует росту культуры бактерий, ↓ - ингибирует рост бактерий

Перспективные продукты

Многокомпонентное и разнонаправленное действие полифенолов винограда (таблица 1.4) обуславливает необходимость разработки концентратов и полифенольных комбинаций, для обеспечения синергизма эффектов и воздействия сразу на большинство звеньев патогенеза СД1.

Таблица 1.4 –Эффекты полифенолов винограда

Полифенол	Точка приложения	Эффект
Кверцетин	iNOS	↓
	NF-κB	↓
	апоптоз β-клеток	↓
	окислительный стресс	↓
	MTTR	↓
	образование хиломикронов	↓
	дифференцировка β-клеток	↑
	экспрессия антиоксидантных генов	↑
	секреция инсулина	↑
	отток (эффлюкс) холестерина из макрофагов	↑
	селективный захват ЛПВП гепатоцитами	↑
Антоцианы	уровень гликемии	↓
	окислительный стресс	↓
	ЛПНП и ЛПОНП	↓
	протекция β-клеток ПЖ	↑
Эпигалокатехин-3-галлат	iNOS	↓
	протекция β-клеток ПЖ	↑

Продолжение таблицы 1.4

Эпигалокатехин-3-галлат	Th1/Th17	Th1 ↑ Th17 ↓
	регенерация ткани ПЖ	↑
Эпикатехины	SCAP/SREBP-1c	↓
Галловая кислота	ТФР-β1	↓
	уровень гликемии	↓
Ресвератрол	секреция инсулина	↑
	клеточная инфильтрация ПЖ	↓
	iNOS	↓
	NF-κB	↓
	протекция β-клеток ПЖ	↑
	CCR6	↓
	окислительный стресс	↓
	апоптоз β-клеток	↓
Транс-ресвератрол	отток (эффлюкс) холестерина из макрофагов	↑
	CASP8, p38αMAPK, JNK и ERK1	↑
	CASP3, CASP9, цитохромы и Bcl-2	↓

Примечание: iNOS – индуцируемая синтаза оксида азота; NF-κB – ядерный фактор каппа би; МТТР – белок-переносчик триглицеридов; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ПЖ – поджелудочная железа; Th1 – Т-хелперы 1-го типа; Th17 – Т-хелперы 17-го типа; SCAP/SREBP-1c – белок, активирующий расщепление SREBP, и стерол-регуляторный элемент 1c; ТФР-β1 – трансформирующий фактор роста-бета 1; CCR6 – С-С-рецептор хемокина 6; CASP8 – каспаза 8; p38αMAPK – p38 митоген-активируемые протеинкиназы; JNK – янус-киназы; ERK1 – внеклеточная сигнал-регулируемая киназа 1; CASP3 – каспаза 3; CASP9 – каспаза 9; Bcl-2 – регулятор апоптоза Bcl-2.

На сегодняшний день на рынке Российской Федерации полифенольные продукты представлены достаточно широко, однако у них есть ряд отличительных особенностей. Полифенольные концентраты «Эноант» и «Фэнокор»,

производимые в Республике Крым из вторичных винодельческих отходов, служат характерными примерами подобных продуктов. Препараты различаются по исходному сырью: «Эноант» получают из виноградной кожицы и семян, тогда как «Фэнокор» изготавливают исключительно из семян винограда [15]. Такой выбор сырья определяет специфический профиль «Фэнора»: высокие концентрации флавонов (кверцетин-3-О и кверцетин), флаван-3-олов ((+)-D-катехина и (-)-эпикатехина), галловой кислоты и проантоцианидинов при полном отсутствии антоцианов, которые содержатся в кожице винограда [1]. Стоит также отметить, что «Фэнокор» также обладает более высокой концентрацией полифенолов из расчета количество полифенолов на 1 г продукта.

Различные виды сырья формируют уникальный полифенольный профиль продуктов, наделяя их определенными преимуществами перед сырым виноградом, изюмом и вином с высоким содержанием сахаров (см. таблицу 1.5). Виноград, изюм и виноградный сок ограничено применяются у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) именно из-за значительной концентрации сахаров и умеренного гликемического индекса [303]. К минусам «Фэнора» можно отнести отсутствие крайне важного полифенольного соединения – ресвератрола.

Сухие и крепленые вина, хотя и содержат мало сахаров, труднодоступны для этой категории пациентов по причине присутствия алкоголя. Благодаря минимальному содержанию сахаров в препарате «Фэнокор», его применение у пациентов с сахарным диабетом не вызывает дополнительных рисков и ограничений. Также он безопасен в отношении аллергических заболеваний на фоне аллергии к продуктам переработки винограда, т.к. в нём отсутствуют аллергены, типичные для кожицы винограда.

На животной модели кобальт-индуцированной гистотоксической гипоксии и повреждения миокарда у крыс концентрат полифенолов винограда «Фэнокор» продемонстрировал хорошую эффективность [14]. Сравнительный анализ ресвератрола и «Фэнора» выявил их способность предотвращать стромально-сосудистое ожирение сердца при метаболическом синдроме, а также

нормализовать структуру средней оболочки аорты [34], что обосновывает целесообразность дальнейшего изучения препарата «Фэнокор» также и у пациентов с СД1.

Таблица 1.5 – Гликемический индекс винограда и продуктов его переработки [54]

Продукт	Гликемический индекс (%)	Количество сахаров на 100 г продукта (г)
Виноград	56	15,5
Изюм	65	59,2
Сок виноградный	70	14,2-27,8
Виноградный уксус	15	до 4
Сухое красное вино	44	до 2
«Фэнокор»	не рассчитан	до 4

Учитывая данные об улучшении гликемического контроля, модуляции дислипидемии и подавлении окислительного стресса, концентраты полифенолов винограда представляют собой перспективное дополнение к базисной терапии сахарного диабета 1 типа.

Дальнейшее изучение полифенольных соединений, содержащихся в винограде и продуктах его переработки, открывает возможности для создания безопасных и эффективных терапевтических средств, в дополнение к базисной инсулинотерапии, которые снизят кардиоваскулярный риск у пациентов с данным заболеванием.

Минеральные воды

На фоне существующего понимания воздействия минеральных вод на СД, отмечается, что воды с содержанием углекислоты, сероводорода, ионов гидрокарбоната, натрия, магния, кальция, сульфата и хлора, способствуют улучшению обмена углеводов у пациентов с СД [18]. Применение таких вод сопровождается увеличением инсулиновой секреции в начальной фазе, уменьшением алиментарной гипергликемии на 10–15 %, снижением уровня глюкозы в моче [18]. Кроме того, наблюдается активация некоторых ферментов, способствующих транспорту глюкозы в ткани, и стимуляция ферментов, ответственных за антиоксидантную защиту, таких как каталаза и супероксиддисмутаза [18].

Повышение образования аденозинтрифосфорной кислоты способствует улучшению процессов тканевого обмена углеводов, что приводит к выделению большого количества энергии при ее распаде [178].

Прием минеральных вод, богатых гидрокарбонатами и сульфатами, способствует улучшению баланса кислот и оснований в организме [18]. Это приводит к увеличению щелочных запасов и устранению продуктов обмена [18]. Исследования показывают, что минеральные воды также оказывают гиполипидемический эффект, снижая уровень холестерина, триглицеридов и бета-липопротеидов, а также увеличивая концентрацию фосфолипидов и белков, отвечающих за перенос жиров [18].

Вода из природных источников содержит ионы меди и цинка, которые способствуют активации инсулинового аппарата и регулируют работу ферментов, разрушающих инсулин. Они также оказывают воздействие на иммунную систему, что имеет большое значение для развития СД1 [16].

На сегодняшний день имеется лишь небольшое количество исследований, подтверждающих позитивное воздействие использования минеральных вод как средства для лечения СД1, несмотря на наличие рекомендаций по проведению крено- и бальнеотерапии у пациентов с данной патологией [24, 33, 19].

Исследование Мубаракшиной и коллег посвящено изучению воздействия минеральной воды «Donat» на детей с СД1 [24]. В результате проведенного исследования было выявлено значительное улучшение показателей гликемии, уровня магния в крови и гликированного гемоглобина у 17 детей в возрасте $10,8 \pm 3,3$ года. Применение «Donat» в дозе 3 мл/кг 3 раза в сутки за 20 минут до приема пищи в течение 21 дня привело к положительным изменениям [24]. Состав минеральной воды «Donat» включает гидрокарбонаты (HCO_3^-), мг/л 7- 400-7900; Кальций (Ca^{2+}), мг/л - 340-420; Магний (Mg^{2+}), мг/л - 950-1100; Натрий (Na^+), мг/л - 1200-1600 [24]. Авторы исследования объяснили полученные результаты увеличением уровня магния в крови, что способствует улучшению чувствительности клеточных инсулиновых рецепторов и оптимизации обмена углеводов [24].

Еще одно исследование, проведенное Самсоновой и соавторами, включало 150 пациентов с сахарным диабетом (75 с СД1 и 75 с СД2) [33]. Они употребляли внутрь хлоридно-гидрокарбонатную натриевую питьевую минеральную воду «Ессентуки № 4» в дозировке 3-3,5 мл/кг массы тела за полчаса до еды, 3 раза в день. Это дополнялось 10 процедурами наружной бальнеотерапии с применением хлоридно-сульфатно-гидрокарбонатной натриевой воды с общей минерализацией 4,4 г/л и содержанием CO_2 около 615 мг/л в ваннах температурой $35-36^\circ\text{C}$ и продолжительностью до 15 минут. Результаты показали положительный гипогликемический эффект минеральных вод, улучшение скорости клубочковой фильтрации и значительное снижение патологических изменений при офтальмоскопии [33].

Исследование Лагуновой с коллегами подняло вопрос об эффективности санаторно-курортного лечения для детей с СД1, включающего процедуры хлоридно-натриевых ванн. В результате проведенного исследования были отмечены положительные изменения в когнитивной функции и нервно-психических показателях у детей, проходивших бальнеотерапию. Кроме того, у

пациентов, которым проводились указанные процедуры, отмечено снижение уровня адреналина на 33,9% ($p < 0,01$) [19].

В литературе часто обсуждается применение минеральных вод при СД2, что стоит выделить из-за недостатка информации о применении их при СД1. Ученые провели исследование с участием 40 пациентов с СД2, которые использовали минеральные воды типа эссентукского. Результаты исследования показали положительную динамику в показателях липидного и углеводного обмена, а также в функциональном состоянии гепатобилиарной системы и общем состоянии больных. По данным авторов, улучшение биохимических параметров наблюдалось у 77,3% пациентов, включая снижение уровня АЛТ с $0,82 \pm 0,06$ до $0,58 \pm 0,05$ мкмоль/л, ГГТП с $1562 \pm 112,4$ до $1307 \pm 110,5$ нмоль/(с·л) и билирубина с $24,1 \pm 1,2$ до $20,7 \pm 0,9$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

После проведения исследования было обнаружено значительное улучшение состояния пациентов. Уровень общего холестерина уменьшился у 77,5% больных с $6,92 \pm 0,27$ до $6,10 \pm 0,26$ ммоль/л. Также отмечено снижение уровня триглицеридов у 72,5% пациентов с $3,2 \pm 0,22$ до $2,53 \pm 0,18$ ммоль/л. Уровень липопротеидов низкой плотности снизился у 67,5% пациентов с $5,20 \pm 0,25$ до $4,73 \pm 0,24$ ммоль/л. Кроме того, уровень липопротеидов очень низкой плотности сократился у 67,5% пациентов с $1,35 \pm 0,18$ до $1,12 \pm 0,16$ ммоль/л. Эти изменения были статистически значимы ($p < 0,05$). Также отмечено улучшение показателей перекисного гомеостаза: уровень малонового диальдегида снизился у 77,5% пациентов с $6,12 \pm 0,11$ до $3,83 \pm 0,12$ ммоль/л. Кроме того, концентрация каталазы увеличилась у 75% пациентов с $11,18 \pm 0,54$ до $20,21 \pm 0,62$ мккат/л.

Обнаружено значительное уменьшение уровня сахара в крови натощак с $6,3 \pm 0,25$ до $5,38 \pm 0,24$ ммоль/л ($p < 0,01$), что является заметным фактом [12].

Влияние минеральных вод на состояние углеводного обмена при диабете было изучено в мета-анализе, включающем 15 рандомизированных исследований под руководством Naumann и коллег [314]. В большинстве анализируемых работ использовались небольшие выборки, с наибольшим исследованием, включающим

64 пациента [314]. Противоречия в результатах исследований относительно влияния богатых бикарбонатами вод на уровень глюкозы были обнаружены в результате анализа. Это подчеркивает актуальность вопроса о воздействии данного типа минеральной воды на гликемический профиль. Считается, что противоречия могут быть связаны с различными способами применения воды и разнообразными компонентами в ее составе. Также, положительное воздействие на уровень глюкозы в некоторых исследованиях может быть обусловлено наличием магния в изученных минеральных водах [314].

Важно использование минеральных вод в профилактике инфекций. Недавнее исследование Шкляева рассмотрело воздействие минеральной воды «Увинская» на состояние мочи у 56 пациентов с СД2. После 30-дневного курса лечения с минеральной водой «Увинская» количество бактерий, слизи и лейкоцитов в моче значительно снизилось, что доказывает положительный эффект на очищение мочевыводящих путей [36].

В ходе экспериментов на лабораторных животных было установлено, что при введении фруктозы в минеральную воду, а не в обычную водопроводную, основные показатели обмена глюкозы у крыс оставались на прежнем уровне или даже улучшались в некоторых случаях [329]. Это свидетельствует о важной особенности воздействия минеральной воды на метаболизм животных. Так, у крыс, потреблявших фруктозу с обычной водой, наблюдалось увеличение уровня альдостерона, в то время как у тех, кто употреблял фруктозу с минеральной водой, альдостерон оставался на уровне контрольных животных, которые не получали фруктозу [329].

В ткани печени крыс, питавшихся минеральной водой, по сравнению с крысами, употреблявшими водопроводную воду, наблюдалась повышенная активность рецептора-гамма-коактиватора, активируемого пролифератором пероксисом- α (PGC1- α) и сиртуина 1 (SIRT1) [331].

Обе эти молекулы обладают способностью положительно влиять на все этапы метаболизма глюкозы в организме, включая печень, поджелудочную железу,

мышцы и жировую ткань [331]. Так, у крыс, потреблявших минеральную воду, обнаружили повышенный уровень фосфорилированного субстрата рецептора инсулина (IRS), который является активной формой субстрата, передающего сигнал инсулина. В отличие от крыс, которые пили водопроводную воду, это наблюдение свидетельствует о значительных изменениях в обмене веществ и сигнальных путях, затрагивающих метаболизм глюкозы в печени [330].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Формирование групп исследования

Исследование выполнялось на кафедре внутренней медицины №2 2-го медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Пул пациентов, вошедших в исследование, состоял из 110 респондентов с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте от 18 до 50 лет, проходивших стационарное лечение в эндокринологическом отделении ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко» города Симферополя (Таблица 2.1). Включение в исследование происходило только после подписания добровольного информированного согласия и наличия верифицированного диагноза сахарного диабета 1-го типа, который был подтвержден из архивных данных (клинико-лабораторными и инструментальными данными).

Из исследования исключались пациенты, отказавшиеся от участия, а также лица с тяжелой соматической патологией (системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет 2-го типа, сердечная недостаточность 2А стадии и выше, прогрессирующая почечная и/или печеночная недостаточность).

Также критериями исключения служили обострение сопутствующих заболеваний на момент включения в исследование, онкологические заболевания и болезни крови, беременность, а также терапия цитостатическими препаратами, иммуномодуляторами или вакцинация в указанный период.

Таблица 2.1 – Характеристика респондентов, включенных в исследование

Признаки		СД1 (n=110)	Контрольная группа (n=105)	p
Пол	Муж. абс. (%)	52 (47,27)	56 (53,33)	0,375
	Жен. абс. (%)	58 (52,73)	49 (46,67)	
Возраст, полных лет Me [Q1; Q3]		34,5 [23,0; 47,0]	32,0 [20,0; 42,0]	0,637
ИМТ, кг/м ² Me [Q1; Q3]		23,0 [21,0; 26,7]	22,1 [20,4; 24,8]	0,733
ИБС: стенокардия напряжения, абс. (%)		6 (6,52)	0 (0,0)	-
Ангиопатия нижних конечностей, абс. (%)		38 (41,3)	0 (0,0)	-
АГ, абс. (%)		32 (34,78)	0 (0,0)	-
Нефропатия, абс. (%)		73 (79,3)	0 (0,0)	-
Ретинопатия, абс. (%)		68 (73,9)	0 (0,0)	-
Полинейропатия, абс. (%)		66 (71,7)	0 (0,0)	-
Стаж заболевания, полных лет Me [Q1; Q3]		9,0 [4,0; 19,0]	-	-
Прием статинов, абс. (%)		3 (3,3)	0 (0,0)	-
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, абс. (%)		15 (16,3)	0 (0,0)	-
Прием антагонистов кальция, абс. (%)		7 (7,6)	0 (0,0)	-
Прием диуретических препаратов, абс. (%)		11 (12,0)	0 (0,0)	-
Прием бета-блокаторов, абс. (%)		7 (7,6)	0 (0,0)	-

Исследование выстроено в двухэтапную структуру. Сначала проведен углубленный клинико-лабораторный анализ в формате одномоментного наблюдательного исследования, затем – проспективное открытое сравнительное интервенционное исследование.

На первом этапе основную группу составили 110 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, контрольную – 105 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Углубленный клинико-анамнестический анализ включал несколько последовательных подэтапов. Пациентов основной группы распределили по подгруппам согласно уровню сердечно-сосудистого риска: средний риск (n=30), высокий (n=33), очень высокий (n=29). Для каждой подгруппы выполнен сравнительный анализ клинических данных и классических лабораторных маркеров – общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, гликированного гемоглобина и С-реактивного белка. Отдельно оценивалась эффективность липидснижающей терапии: 20 пациентов достигли целевых значений ЛПНП, 72 пациента – нет.

У всех 110 пациентов основной группы методом иммуноферментного анализа определялись неклассические биомаркеры. Среди маркеров эндотоксинемии и воспаления исследовались ЛСБ (LBP), ВРІ, sCD14 и СРБ. Мукозальный иммунитет оценивался по уровню общего секреторного sIgA в слюне и сывороточного антиэндотоксинового IgA. В качестве вазоактивных факторов анализировались эндотелин-1, ангиотензин-2, eNOS, VEGF-A, PAI-1 и ТФР- β .

Дополнительно пациентов разделили по режиму введения инсулина: 70 человек получали базисно-болюсную терапию, 20 – помповую инсулинотерапию. Между этими группами проведено сравнение маркеров воспаления (ФНО, IL-10, IL-6, СРБ), эндотоксинемии (ЛСБ, sCD14), ангиогенеза (VEGF-A), фиброза (ТФР- β) и функции эндотелия (eNOS).

Молекулярно-генетический анализ охватил полиморфизмы генов-кандидатов TLR4 Asp229Gly, IL-2 T330G, ТФР- β Arg25Pro и VEGF -634G/C; выборки включали от 75 до 100 человек. Исследователи стремились установить

связь обнаруженных генотипов с клинической картиной, липидным профилем, уровнем HbA1c, маркерами воспаления, эндотоксинемии, ангиогенеза, фиброза и функцией эндотелия.

Второй этап работы представлял собой интервенционное исследование продолжительностью 30 дней, проспективное, открытое, сравнительное. В нем участвовали 93 пациента основной группы, распределенные случайным образом на три подгруппы.

Первая подгруппа (n=30) амбулаторно принимала лечебно-столовую гидрокарбонатно-хлоридно-натриевую минеральную воду «Крымская минеральная» производства АО «Пивобезалкогольный комбинат «Крым» (Саки, Россия) по 150–200 мл трижды в день, минеральный состав воды приведен в таблице 2.2.

Вторая подгруппа (n=35) на амбулаторном этапе дополнительно к стандартной терапии получала концентрат полифенолов винограда «Фэнокор» производства ООО «Рессфуд» (Ялта, Россия) в дозе 0,1 мл на килограмм массы тела в день во время еды, полный полифенольный состав концентрата «Фэнокор» указан в таблице 2.3.

Следует отметить, что изначально в исследовании применения препарата «Фэнокор» принимало участие 40 пациентов, однако 5 пациентов в связи с развитием побочных эффектов (тошнота, изжога, ощущение тяжести в области эпигастрия), были из исследования через неделю после начала интервенции.

Третья подгруппа (n=28), контрольная, получала только стандартную терапию.

Анализ строился на сопоставлении показателей в двух временных точках: до вмешательства и через 30 дней после его начала. Ключевыми маркерами служили IL-6 и СРБ (воспаление), ЛПНП и ApoB-100 (липидный профиль), ЛПС, ЛСБ и sCD14 (эндотоксинемия).

Таблица 2.2 – Состав минеральной воды «Крымская минеральная»

Основной состав, мг/дм ³		
Анионы	HCO ₃ ⁻	600-950
	SO ₄ ²⁻	100-150
	Cl ⁻	500-700
Катионы	Ca ²⁺	0-25
	Mg ²⁺	0-10
	(Na ⁺ + K ⁺)	650-900
Общая минерализация:		1,7-2,8 г/дм ³

Таблица 2.3 - Полифенольный состав пищевого концентрата «Фэнокор»

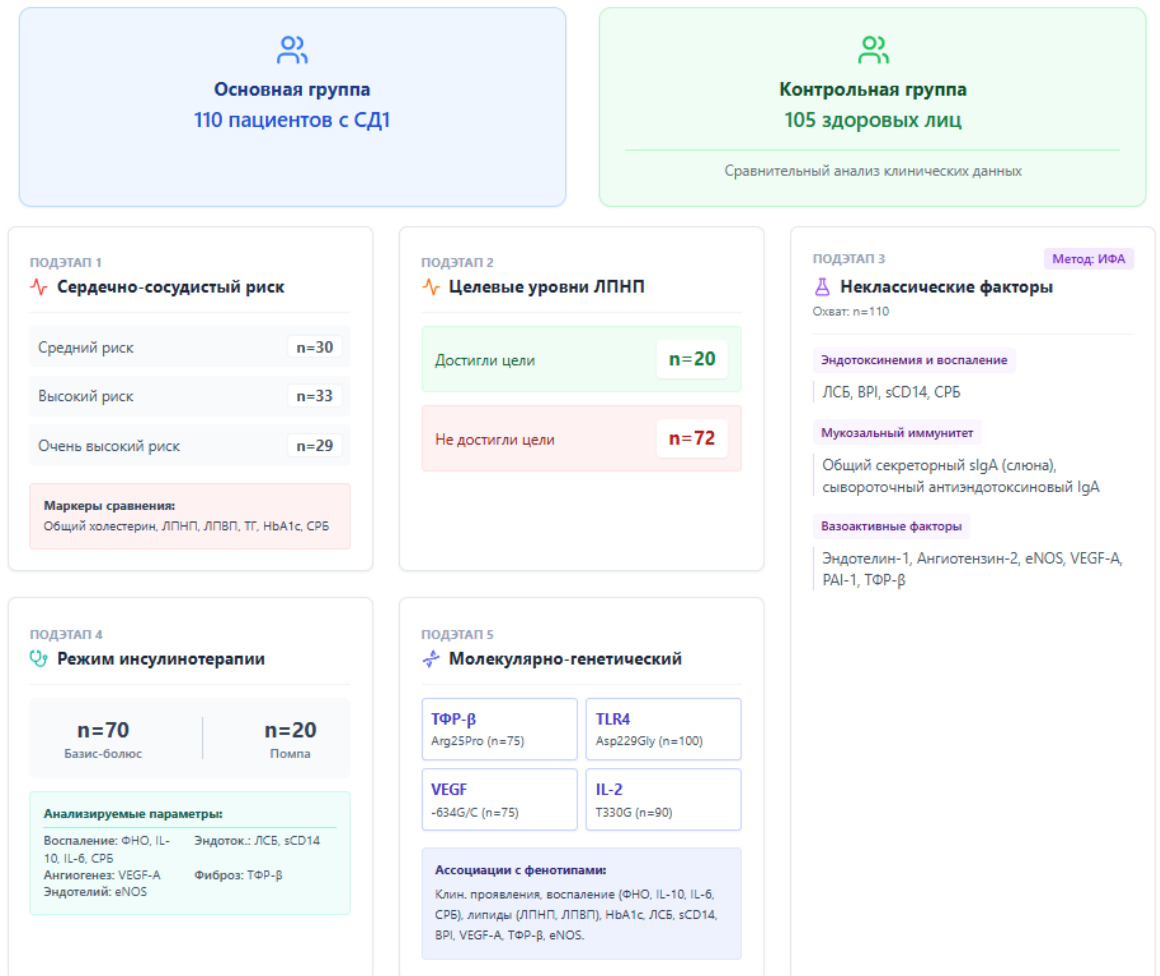
Продукт	Качественный состав	Количественный состав (мг/дм ³)
Пищевой концентрат «Фэнокор» ООО «РЕССФУД»	Кверцетин-3-О-	15,4
	Кверцетин	10,2
	(+)-D-техин	1752,6
	(-)-Эпикатехин	1374,2
	Галловая кислота	1119,2
	Олигомерные проантоцианидины	4598,0
	Полимерные проантоцианидины	172662,0

Полная схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.

ОБЩАЯ СХЕМА ДИЗАЙНА ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭТАП 1 Формирование выборок и углубленный анализ

Клинико-анамнестический анализ



ЭТАП 2 Интервенционное исследование (n=93)

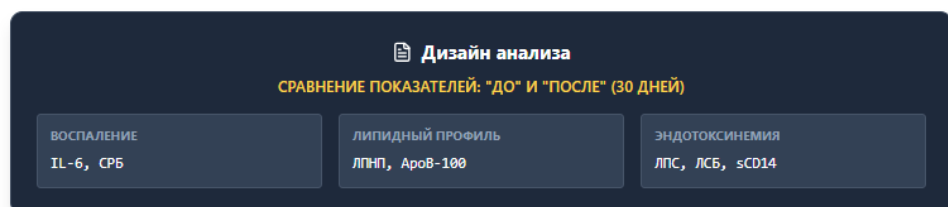
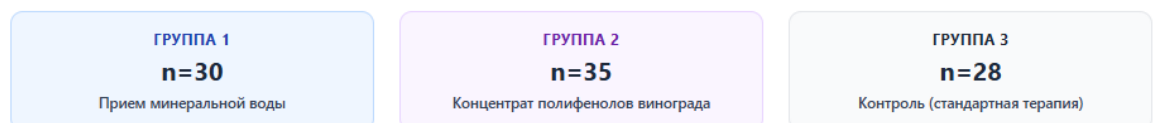


Рисунок 2 – Схема этапов исследования

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-anamнестический анализ

Анамнез жизни и болезни пациентов с СД1 собирались методами интервьюирования и анализом медицинской документации, включавшей первичные записи и выписные эпикризы. Субъективно и объективно оценивались компоненты клинической картины заболевания, а именно производился детальный расспрос пациентов с СД1, уточнялись жалобы, степень выраженности симптомов, семейный анамнез, продолжительность болезни, сведения о принимаемой медикаментозной и немедикаментозной терапии при наличии (дозировки, частота, длительность и регулярность приема), наличие сопутствующих заболеваний. Объективный подход состоял в физикальном обследовании. Антропометрические показатели оценивались по индексу массы тела, который рассчитывался для всех пациентов по стандартной формуле (2.1): $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / [\text{рост (м)}]^2$.

2.2.2 Определение уровня эндотоксин-связывающих систем и вазоактивных факторов

Концентрацию эндотоксин-связывающих белков (ЛСБ, ВР1, sCD14), СРБ, липопротеинов низкой плотности и вазоактивных факторов в плазме крови определяли методом «сэндвич»-ИФА. Для анализа применяли коммерческие тест-системы Cloud-Clone Corp. и BlueGene китайского производства. Перечень исследуемых маркеров с единицами измерения и наименование соответствующих тест-систем приведен в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Список исследуемых маркеров и тест-систем

Маркер	Единицы измерения	Тест-система
Ангиотензин-2	пкг/мл	CEA005Hu Набор для определения AngII методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96Т
Липополисахарид-связывающий белок	мг/л	SEB406Hu Набор для определения LBP методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96 Т
Эндотелин-1	пкг/мл	CEA482Hu Набор для определения EDN1 методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96 Т
Растворимый рецептор CD14	пг/мл	SEA685Hu Набор для определения CD14 методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96 Т
Бактерицидный/повышающий проницаемость белок	пг/мл	SEB234Hu Набор для определения BPI методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96 Т

Продолжение таблицы 2.4

Трансформирующий фактор роста-бета	нг/мл	SEA124Hu Набор для определения TGFb1 методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96Т
Зонулин	нг/мл	E01Z0004 Набор для определения зонулина методом ИФА (человек) (BlueGene, КНР), 96 Т
С-реактивный белок	мг/л	HEA821Hu Высокочувст.набор для определения CRP методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96 Т
Ингибитор активатора плазминогена-1	нг/мл	SEA532Hu Набор для определения PAI1 методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96 Т
Лipoproteины низкой плотности	ммоль/л	SEB107Hu Набор для определения LDL методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96Т
Аполиipoprotein B-100	г/л	SEA603Hu Набор для определения АPOB100 методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96Т

Продолжение таблицы 2.4

Липополисахарид	нг/мл	CEB526Ge Набор для определения LPS методом ИФА (Cloud-Clone, КНР), 96Т
Эндотелиальная синтаза оксида азота	нг/мл	SEA868Hu Набор для определения eNOS методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96Т
Фактор роста эндотелия сосудов	пкг/мл	SEA143Hu Набор для определения VEGFA методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96 Т
Фактор некроза опухоли	пкг/мл	SEA133Hu Набор для определения TNFa методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96Т
Интерлейкин-6	пкг/мл	SEA079Hu Набор для определения IL6 методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96Т
Интерлейкин-10	пкг/мл	SEA056Hu Набор для определения IL10 методом ИФА (человек) (Cloud-Clone, КНР), 96Т

Концентрацию исследуемых маркеров в образцах определяли методом твердофазного иммуоферментного анализа. В лунки планшета вносили по 100 мкл стандартных растворов и исследуемых проб, после чего проводили инкубацию в течение часа при 37°C. Жидкость удаляли без промывки и добавляли 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента А с последующей часовой инкубацией при той же температуре. Аспирацию и промывку повторяли трижды, используя по 350 мкл промывочного буфера и полностью удаляя остатки жидкости после каждого цикла.

Далее в лунки вносили по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента В и инкубировали 30 минут при 37°C. После пяти циклов промывки добавляли по 90 мкл субстратного раствора, инкубировали 20 минут при 37°C до появления синего окрашивания, затем останавливали реакцию добавлением 50 мкл стоп-раствора. Оптическую плотность измеряли спектрофотометрически при длине волны 450 нм после полного развития желтого окрашивания. Концентрацию маркеров рассчитывали по калибровочной кривой, построенной на основе стандартных растворов.

2.2.3 Определение молекулярно-генетических особенностей генов исследуемых факторов

Объекты для молекулярно-генетических исследований отбирались с учетом их предполагаемой роли в изучаемых процессах и на основе опубликованных данных. Молекулярно-генетические различия в генах выявлялись двумя способами: через определение однонуклеотидного полиморфизма (SNPs) и через подсчет числа вариабельных тандемных повторов (VNTR), при этом выбор метода зависел от характера полиморфизма конкретного объекта.

Для определения полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР в реальном времени применялись коммерческие наборы реагентов производства

компании «Литех» (Россия). Перечень исследуемых полиморфизмов и соответствующих тест-систем приведен в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Список исследуемых полиморфизмов и тест-систем

Полиморфизм	Тест-система
Asp299Gly в гене TLR4	Набор реагентов для анализа однонуклеотидного полиморфизма методом АС-ПЦР Asp299Gly в гене TLR4 Мутация толл-подобного рецептора 4 SNP-экспресс-ЭФ нераскапанный-100, (Литех, Россия)
Arg25Pro в гене TGFb1	Набор реагентов для анализа однонуклеотидного полиморфизма методом АС-ПЦР Arg25Pro в гене TGFb1 Мутация трансформирующего ростового фактора бета-1 SNP-экспресс-ЭФ нераскапанный-100, (Литех, Россия)
C-634G в гене VEGFA	Набор реагентов для анализа однонуклеотидного полиморфизма методом АС-ПЦР C-634G в гене VEGFA Мутация эндотелиального фактора роста сосудов SNP-экспресс-ЭФ нераскапанный-100, (Литех, Россия)
T-330G в гене IL2	Набор реагентов для анализа однонуклеотидного полиморфизма методом АС-ПЦР T-330G в гене IL2 Мутация интерлейкина 2 SNP-экспресс-РВ нераскапанный-100, (Литех, Россия)

Однонуклеотидный полиморфизм определяли с помощью коммерческих наборов реагентов; работали с образцами ДНК, выделенными фенол-хлороформным методом. Периферическую венозную кровь забирали в вакутейнеры с ЭДТА по стандартной процедуре.

Выделение ДНК проводили следующим образом. К 0,5 мл цельной крови добавляли 0,5 мл фенола, насыщенного Трис-НСI буфером (рН 8,0) с 0,02% β-меркаптоэтанолом. Смесь тщательно перемешивали, инкубировали при 65°C пять минут, затем центрифугировали при 4000 об/мин еще пять минут.

Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку, вносили 0,1 мл хлороформа и центрифугировали повторно при 4000 об/мин тридцать секунд. К отобранной верхней фазе добавляли NaCl до конечной концентрации 0,1 М и два объема 96% этанола. ДНК осаждали при -20°C в течение часа, после чего центрифугировали при 12500 об/мин двадцать минут. Осадок дважды промывали 70% этанолом, каждый раз центрифугируя при 12500 об/мин пять минут. Высушенный при 65°C осадок ресуспендировали в 100 мкл деионизированной воды.

Чистоту и концентрацию ДНК определяли спектрофотометрически. Соотношение оптических плотностей A260/A280 в диапазоне 1,6–1,9 свидетельствовало о низком содержании белковых примесей в образце. Однонуклеотидный полиморфизм генов изучаемых факторов анализировали методом аллельной дискриминации при ПЦР в реальном времени с применением праймеров, фланкирующих исследуемый участок гена. Амплифицированный продукт детектировали флуоресцентным зондом TaqMan или интеркалирующим красителем Eva-Green в зависимости от коммерческой тест-системы.

Амплификацию выполняли на приборе CFX96 Touch Real-Time (Bio-Rad, Швейцария) согласно протоколу производителя тест-системы. Процесс отслеживали в режиме реального времени по нарастанию флуоресцентного сигнала интеркалирующего красителя EvaGreen, входящего в состав реакционной смеси. Для выявления гомо- и гетерозиготного носительства аллельных вариантов применяли два подхода.

Пороговые циклы амплификации (Ct) анализировались методом ПЦР в реальном времени. Оценка Ct в экспоненциальной фазе реакции позволяла определить присутствие и количество аллельных вариантов; интерпретация данных проводилась по завершении работы амплификатора CFX96 C1000Touch. Качество реакции контролировалось с применением отрицательных, положительных и внутренних контролей. Генотипирование образцов выполнялось визуально через сравнение с тремя положительными контролями, а также посредством встроенных функций программного обеспечения амплификатора для оценки аллельной дискриминации, после чего каждому образцу присваивался соответствующий генотип.

Полиморфизм VNTR анализировался стандартной ПЦР с последующим электрофорезом, что позволяло выявить различия в числе варибельных tandemных повторов в исследуемых генах. Электрофорез проводился в 3% агарозном геле с использованием комплекта «Литех» (кат. № 0395), включающего гель и 50-кратный трис-ацетатный буфер (pH 7,6). В камеру для электрофореза заливался однократный TAE-буфер, полученный разбавлением концентрированного раствора. Ампликоны аккуратно вносились в лунки геля, а для определения длины фрагментов в отдельную лунку загружался ДНК-маркер «ladder» (например, для полиморфизма rs2234663). Камера подключалась к источнику питания с установкой напряжения, обеспечивающего градиент электрического поля 10–15 В/см; процесс контролировался визуально по перемещению фронта красителя. По завершении электрофореза продукты амплификации визуализировались с помощью бромистого этидия под УФ-трансиллюминатором при длине волны 246 нм.

2.2.4 Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ полученных в результате исследования данных выполняли с помощью лицензионного программного пакета IBM SPSS Statistics 27.

Все переменные предварительно проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критериев Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова, на основании чего принималось решение о применении параметрических или непараметрических методов статистического анализа. Распределение признавали нормальным при $p \geq 0,05$.

Количественные численные показатели представлены в работе в формате медианы с межквартильным размахом (Me [Q1; Q3]). Для сравнения независимых выборок применялся по U-критерий Манна-Уитни или критерию Краскела-Уоллиса (для 3 и более групп). Для анализа и сравнения связанных выборок использовали T-критерию Вилкоксона.

Качественные показатели анализировали с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера (при ожидаемом наименьшем явлении менее 10). Наличие взаимосвязи между переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r), интерпретируя силу связи по шкале Чеддока. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Статистический анализ данных охватывал комплекс современных методов валидации результатов. Диагностическую ценность изучаемых параметров оценивали с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic), который позволяет определять дискриминационную способность биомаркеров и оптимальные пороговые значения для классификации групп наблюдения.

Площадь под ROC-кривой (AUC) рассчитывалась с 95% доверительным интервалом; значения AUC выше 0,7 расценивались как удовлетворительные, выше 0,8 – как хорошие, выше 0,9 – как отличные.

Независимые предикторы изучаемых исходов устанавливали методом множественной линейной регрессии, который позволяет оценивать силу и направление ассоциаций между переменными после коррекции на потенциальные вмешивающиеся факторы. При построении регрессионных моделей проверялись основные предположения метода: анализировались остатки, мультиколлинеарность и гомоскедастичность.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Исследование было сосредоточено на оценке контроля липидного профиля, как ключевого фактора кардиоваскулярного риска, у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. В исследование включено 92 пациента с СД1, проходивших стационарное лечение в отделении эндокринологии Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (Республика Крым). Основной стратегической целью являлась оценка достижения целевых значений липопротеинов низкой плотности и выявление факторов, затрудняющих этот процесс.

Пациенты были стратифицированы по степени сердечно-сосудистого риска (ССР) на основании действующих клинических рекомендаций [2]: группа среднего риска (n=30), группа высокого риска (n=33) и группа очень высокого риска (n=29) (таблица 3.1). Анализ демографических и клинико-лабораторных показателей выявил значимые различия между группами риска. Пациенты группы очень высокого риска были существенно старше (медиана 50,0 лет [44,0; 60,0]) по сравнению с группой высокого риска (36,0 лет [28,0; 40,0]) и среднего риска (22,0 лет [20,0; 30,0]) ($p < 0,001$). Стаж заболевания СД1 также закономерно увеличивался с ростом риска: $3,93 \pm 2,78$ лет в группе среднего риска, $9,91 \pm 5,74$ лет в группе высокого риска и $27,3 \pm 11,6$ лет в группе очень высокого риска ($p < 0,001$). Распределение по полу не имело статистически значимых различий между группами ($p = 0,318$). Показатели липидного спектра также различались: уровень общего холестерина был выше в группе очень высокого риска (медиана 5,4 ммоль/л [4,5; 6,3]) по сравнению с группой среднего риска (4,65 ммоль/л [3,69; 5,2]) ($p = 0,003$).

Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности был ниже в группе среднего риска (1,17 ммоль/л [1,03; 1,37]) по сравнению с группами высокого (1,47 ммоль/л [1,22; 1,73]) и очень высокого риска (1,48 ммоль/л [1,23; 1,74]) ($p=0,026$, $p_{1-2}=0,004$). Показатели гликированного гемоглобина, триглицеридов (ТГ), ЛПНП и С-реактивного белка между группами риска значимо не отличались. Критически важным наблюдением стало резкое снижение доли пациентов, достигших целевых значений ЛПНП, с увеличением категории ССР: 53,3% ($n=16$) в группе среднего риска, 9,1% ($n=3$) в группе высокого риска и лишь 3,4% ($n=1$) в группе очень высокого риска ($p<0,001$).

Таблица 3.1 – Распределение пациентов по уровню кардиоваскулярного риска

Показатель		Пациенты СД1 среднего риска ($n=30$)	Пациенты СД1 высокого риска ($n=33$)	Пациенты СД1 очень высокого риска ($n=29$)	p
Возраст, полных лет		22,0 [20,0; 30,0]	36,0 [28,0; 40,0]	50,0 [44,0; 60,0]	$<0,001^*$ $p_{1-2}=0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
Стаж заболевания, полных лет		3,93±2,78	9,91±5,74	27,3±11,6	$<0,001^*$ $p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
Пол	Муж., абс. (%)	18 (60,0)	15 (45,5)	12 (41,4)	0,318
	Жен., абс. (%)	12 (40,0)	18 (54,5)	17 (58,6)	
Общий холестерин, ммоль/л		4,65 [3,69; 5,2]	5,0 [4,2; 5,6]	5,4 [4,5; 6,3]	0,004* $p_{1-3}=0,003^*$
ЛПНП, ммоль/л		2,53 [1,98; 3,08]	2,57 [2,08; 2,89]	3,0 [2,15; 3,67]	0,119

Продолжение таблицы 3.1

ТГ, ммоль/л	1,03 [0,76; 1,5]	0,8 [0,68; 1,28]	1,16 [0,72; 1,75]	0,335
ЛПВП, ммоль/л	1,17 [1,03; 1,37]	1,47 [1,22; 1,73]	1,48 [1,23; 1,74]	0,026* p ₁₋₂ =0,004*
НьА1с, %	9,11 [6,5; 11,8]	8,5 [7,6; 10,9]	8,0 [7,0; 8,8]	0,190
СРБ, мг/л	0,71 [0,85; 3,15]	0,66 [0,52; 1,64]	1,22 [0,67; 2,03]	0,327
Процент пациентов, достигших целевых значений ЛПНП, абс. (%)	16 (53,3)	3 (9,1)	1 (3,4)	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*

Примечание: СД1 – сахарный диабет 1-го типа; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; * – достоверно при $p < 0,05$.

Для углубленного анализа факторов, ассоциированных с контролем дислипидемии, все пациенты ($n=92$) были разделены на 2 группы: Группа 1 ($n=20$) – пациенты, достигшие целевых значений ЛПНП ($<1,8$ ммоль/л для очень высокого риска, $<2,6$ ммоль/л для высокого риска, $<3,0$ ммоль/л для среднего риска согласно рекомендациям [2]); Группа 2 ($n=72$) – пациенты, не достигшие целевых значений ЛПНП. Абсолютно ключевым результатом явилось то, что только 21,7% (20 из 92) пациентов с СД1 достигли рекомендованных целевых уровней ЛПНП (таблица 3.2).

Сравнительный анализ выявил существенные различия между группами. Пациенты Группы 2 (не достигшие целей по ЛПНП) были достоверно старше (медиана 38,0 лет [29,5; 49,0]) по сравнению с Группой 1 (22,5 лет [20,0; 31,0]) ($p < 0,001$). Стаж СД1 в Группе 2 также был значительно больше (13,0 лет [6,0; 23,0]) против 4,0 лет [1,0; 6,0] в Группе 1 ($p < 0,001$). Распределение по полу и индекс массы тела значимо не различались.

Таблица 3.2. Сравнение клинических и лабораторных показателей исследуемых групп

Показатель		Пациенты СД1, достигшие целевых показателей ЛПНП (n=20)	Пациенты СД1, не достигшие целевых показателей ЛПНП (n=72)	p
Пол	Муж., абс. (%)	11 (55,0)	34 (47,2)	0,617
	Жен., абс. (%)	9 (45,0)	38 (52,8)	
Возраст, полных лет		22,5 [20,0; 31,0]	38,0 [29,5; 49,0]	<0,001
Стаж заболевания, полных лет		4,0 [1,0; 6,0]	13,0 [6,0; 23,0]	<0,001
ИМТ, кг/м ²		22,4 [20,5; 24,9]	23,5 [21,2; 27,0]	0,088
Наличие АГ, абс. (%)		2 (10,0)	30 (41,7)	0,008*
Наличие ИБС, абс. (%)		0 (0,0)	6 (8,3)	0,333
Общий холестерин, ммоль/л		3,95 [3,51; 4,55]	5,3 [4,5; 5,8]	<0,001*
ЛПНП, ммоль/л		1,92 [1,44; 2,22]	2,91 [2,3; 3,36]	<0,001*
ТГ, ммоль/л		0,78 [0,7; 1,27]	1,04 [0,72; 1,57]	0,260
ЛПВП, ммоль/л		1,24 [1,1; 1,76]	1,42 [1,16; 1,66]	0,572
HbA1c, %		8,3 [6,85; 11,7]	8,35 [7,16; 10,8]	0,898
СРБ, мг/л		0,36 [0,08; 2,11]	0,91 [0,62; 2,03]	0,042*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²		86,0 [74,5; 93,0]	81,0 [68,5; 94,5]	0,489
Hb, г/л		141,0 ± 12,7	134,2 ± 16,6	0,093
Лейкоциты, 10 ⁹		5,45 [4,9; 7,1]	6,15 [4,95; 7,5]	0,580
Эритроциты, 10 ¹²		4,96 [4,56; 5,05]	4,53 [4,17; 5,0]	0,015*
СОЭ, мм в час		8,0 [4,0; 12,0]	15,0 [7,0; 25,0]	0,004*
Процент пациентов, достигших целевых значений HbA1c, абс. (%)		4 (20,0)	12 (17,4)	0,750

Продолжение таблицы 3.2

Наличие ангиопатии нижних конечностей, абс. (%)	5 (25,0)	33 (45,8)	0,125
Наличие полинейропатии, абс. (%)	9 (45,0)	57 (79,2)	0,005*
Наличие нефропатии, абс. (%)	13 (65,0)	60 (83,3)	0,115
Наличие ретинопатии, абс. (%)	12 (60,0)	56 (77,8)	0,149

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; Hb – гемоглобин; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; СД1 – сахарный диабет 1-го типа; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; * – достоверно при $p < 0,05$.

Сравнительный анализ выявил существенные различия между группами. Пациенты Группы 2 (не достигшие целей по ЛПНП) были достоверно старше (медиана 38,0 лет [29,5; 49,0]) по сравнению с Группой 1 (22,5 лет [20,0; 31,0]) ($p < 0,001$). Стаж СД1 в Группе 2 также был значительно больше (13,0 лет [6,0; 23,0]) против 4,0 лет [1,0; 6,0] в Группе 1 ($p < 0,001$). Распределение по полу и индекс массы тела значимо не различались.

Артериальная гипертензия (АГ) значительно чаще встречалась в Группе 2 (41,7%, $n=30$) по сравнению с Группой 1 (10,0%, $n=2$) ($p=0,008$). Частота ишемической болезни сердца (ИБС) не имела достоверных различий (8,3% против 0,0%, $p=0,333$).

Как и ожидалось, показатели общего холестерина (5,3 ммоль/л [4,5; 5,8]) против 3,95 ммоль/л [3,51; 4,55], $p < 0,001$) и ЛПНП (2,91 ммоль/л [2,3; 3,36] против 1,92 ммоль/л [1,44; 2,22], $p < 0,001$) были значительно выше в Группе 2. Уровни ТГ и ЛПВП между группами значимо не отличались. Важно отметить, что медиана ЛПВП в Группе 2 [1,42 ммоль/л [1,16; 1,66]) соответствовала или превышала рекомендуемые значения ($>1,0/1,2$ ммоль/л).

Выявлены значимо более высокие уровни С-реактивного белка в Группе 2 (0,91 мг/л [0,62; 2,03]) по сравнению с Группой 1 (0,36 мг/л [0,08; 2,11]) ($p=0,042$).

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) также была выше в Группе 2 (15,0 мм/час [7,0; 25,0] против 8,0 мм/час [4,0; 12,0], $p=0,004$), что дополнительно подтверждает наличие более выраженного системного воспаления у пациентов с неконтролируемой дислипидемией.

У пациентов Группы 2 обнаружено достоверно меньшее количество эритроцитов в периферической крови (медиана $4,53 \times 10^{12}/л$ [4,17; 5,0] против $4,96 \times 10^{12}/л$ [4,56; 5,05], $p=0,015$). Уровни гемоглобина, лейкоцитов и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) значимо не различались. Контроль гликемии (по уровню HbA1c) был одинаково неудовлетворительным в обеих группах, доля достигших целевых значений HbA1c также не различалась (20,0% против 17,4%, $p=0,750$).

Диагноз дистальной полинейропатии (ДПН) был достоверно чаще установлен в Группе 2 (79,2%, $n=57$) по сравнению с Группой 1 (45,0%, $n=9$) ($p=0,005$). Частота диабетической нефропатии (65,0% против 83,3%, $p=0,115$), ретинопатии (60,0% против 77,8%, $p=0,149$) и ангиопатии нижних конечностей (25,0% против 45,8%, $p=0,125$) не имела статистически значимых различий, хотя наблюдалась тенденция к большей распространенности в Группе 2.

Для выявления взаимосвязей между лабораторными параметрами и факторами риска был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Выявлены следующие статистически значимые связи ($p < 0,05$):

Уровень общего холестерина положительно коррелировал с концентрацией СРБ ($\rho=0,307$), возрастом пациента ($\rho=0,275$), уровнем HbA1c ($\rho=0,248$), стажем СД1 ($\rho=0,209$) и уровнем лейкоцитов ($\rho=0,225$). Это указывает на то, что повышение общего холестерина ассоциировано с усилением воспаления, ухудшением гликемического контроля, увеличением возраста и длительности заболевания.

Концентрация липопротеинов низкой плотности положительно связана со скоростью оседания эритроцитов ($\rho=0,216$), что подтверждает взаимосвязь

атерогенной дислипидемии и системного воспаления. Уровень триглицеридов умеренно коррелировал с гликированным гемоглобином ($\rho=0,346$), демонстрируя зависимость триглицеридного обмена от качества контроля гликемии. Для липопротеинов высокой плотности значимых корреляций с изучаемыми параметрами не обнаружено (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Корреляционный анализ исследуемых параметров

	СРБ, мг/л	Возраст пациента, полных лет	HbA1c, %	Стаж заболевания, полных лет	Лейкоциты (абс.), 10^9	СОЭ, мм в час
Холестерин общий, ммоль/л	0,307*	0,275*	0,248*	0,209*	0,225*	0,031*
ЛПНП, ммоль/л	-	-	-	-	-	0,216*
ТГ, ммоль/л	-	-	0,346*	-	-	-
ЛПВП, ммоль/л	-	-	-	-	-	-

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; * – достоверно при $p<0,05$.

Для оценки влияния возраста и стажа СД1 на вероятность достижения целевых значений ЛПНП построена модель бинарной логистической регрессии. Уравнение регрессии имеет следующий вид: $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$, где $z = 2,714 - 0,091 \times X_{\text{ВОЗ}} - 0,133 \times X_{\text{СТАЖ}}$ ($X_{\text{ВОЗ}}$ – возраст в полных годах, $X_{\text{СТАЖ}}$ – стаж СД1 в полных годах). Модель статистически значима ($p<0,001$), коэффициент детерминации Найджелкерка составляет 39,0%. Исходя из полученного уравнения, увеличение возраста на один год снижает шансы достижения целевых значений ЛПНП в 1,1 раза (отношение шансов 0,913; 95% доверительный интервал 0,851–0,979); увеличение стажа СД1 на один год снижает шансы достижения целевых показателей в 1,14 раза (отношение шансов 0,877; 95% доверительный интервал 0,786–0,976). Специфичность модели составила 94,1%, чувствительность – 50,0%, общая диагностическая эффективность – 84,1%. Таким образом по мере увеличения возраста пациентов и длительности СД1 контроль дислипидемии у пациентов существенно затрудняется.

Также нами было установлено, что физиологически нормальный или даже повышенный уровень ЛПВП оказался не эффективен у пациентов с СД1 в отношении кардиопротекции. В группе с неконтролируемым ЛПНП (Группа 2) медиана ЛПВП превышала 1,2 ммоль/л (что является достаточно адекватным уровнем для снижения ССР), однако у этих пациентов чаще регистрировались артериальная гипертензия и повышенные уровни маркеров воспаления (СРБ, СОЭ). Литературные данные подтверждают наличие качественных и функциональных нарушений частиц ЛПВП при СД1 даже при достижении целевого HbA1c [176, 284, 376]. К этим нарушениям относятся:

Сниженная способность к обратному транспорту холестерина: нарушается вывод холестерина из макрофагов сосудистой стенки, что является ключевой антиатерогенной функцией ЛПВП [440, 286, 176]. Гликирование альбумина и аполипопротеина А-I (АpoA-I) в условиях хронической гипергликемии может нарушать взаимодействие ЛПВП с рецептором ABCA1 на клетках, критически важное для этого процесса [284].

Нарушение антиоксидантной функции: ЛПВП теряют способность эффективно защищать ЛПНП от окисления и удалять перекиси липидов [376]. Это связывают со снижением активности и гликированием фермента параоксоназы-1 (PON1), ассоциированного с ЛПВП [153, 290].

Выявлено, что ЛПВП пациентов с СД1, в отличие от ЛПВП у здоровых лиц, теряют способность предотвращать вызванную окисленной формой ЛПНП вазоконстрикцию [333], что может быть обусловлено снижением содержания сфингозин-1-фосфата (S1P) в ЛПВП [130], который через стимуляцию продукции оксида азота (NO) эндотелием способствует вазодилатации [129].

Нарушение противовоспалительных свойств: Комплексы apoM/S1P в ЛПВП при СД1 теряют способность ингибировать индуцированную ФНО- α экспрессию молекул адгезии (VCAM1) на эндотелии, способствуя воспалению сосудистой стенки [163].

Накопление этих функциональных дефектов ЛПВП на протяжении жизни пациента, особенно при длительном стаже СД1, на фоне хронической гипергликемии и сопутствующей атерогенной дислипидемии (повышенные ЛПНП, общий холестерин) создает мощный синергичный эффект, резко повышающий риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Это объясняет выявленную в исследовании прямую связь между уровнем общего холестерина и СРБ, а также более высокую частоту АГ и полинейропатии в группе с неконтролируемыми ЛПНП.

Клиническая характеристика 92 пациентов с СД1 выявила критически низкий уровень достижения целевых значений ЛПНП – лишь 21,7%. Пациенты, не достигшие целевых ЛПНП, были старше, имели больший стаж диабета и чаще страдали артериальной гипертензией. У них регистрировались достоверно более высокие уровни общего холестерина, ЛПНП, С-реактивного белка и СОЭ, а также чаще диагностировалась дистальная полинейропатия. Корреляционный анализ подтвердил связь дислипидемии (общий холестерин, ЛПНП, ТГ) с воспалением (СРБ, СОЭ, лейкоциты), возрастом, стажем СД1 и гликемическим контролем (HbA1c). Прогностическая модель показала, что увеличение возраста и стажа СД1 достоверно снижает вероятность достижения целевых ЛПНП. Важнейшим выводом является констатация функциональной неполноценности частиц ЛПВП при СД1, что нивелирует их потенциальное кардиопротекторное действие даже при нормальных количественных показателях. Это смещает акцент в управлении кардиоваскулярным риском при СД1 на безусловный и агрессивный контроль атерогенных фракций липидов, прежде всего ЛПНП, с самых ранних стадий заболевания, используя как фармакологические (статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9 при необходимости), так и немедикаментозные методы (диета, физическая активность). Дислипидемия при СД1 является не "сопутствующим нарушением", а одним из ключевых модифицируемых факторов риска, требующим пристального внимания наравне с контролем гликемии.

ГЛАВА 4

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ, ВАЗОАКТИВНЫХ ФАКТОРОВ И УРОВНЯ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

4.1 Состояние эндотоксин-связывающих систем у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Важным звеном патогенеза СД1 является дисфункция кишечного барьера и нарушение микробного состава (дисбиоз) в тонком кишечнике. Это способствует увеличению транслокации бактериальных компонентов, в частности ЛПС грамотрицательных бактерий, в лимфатическую систему и системный кровоток. Данный процесс лежит в основе развития состояния, известного как эндотоксиновая агрессия, или метаболическая эндотоксинемия [23, 127, 302, 174]. Метаболическая эндотоксинемия характеризуется увеличением уровня циркулирующего ЛПС, который при этом существенно ниже (в 10-50 раз) по сравнению с уровнями, наблюдаемыми при септических состояниях [7].

Хотя концентрация ЛПС относительно невысока, он способен постоянно активировать иммунные реакции через растворимые рецепторы CD14 и TLR4, что приводит к запуску цепочки патологических процессов: длительному слабовыраженному воспалению, изменениям структуры внеклеточного матрикса поджелудочной железы, развитию дисфункции эндотелия и сосудистому воспалению [188]. Российские учёные еще в 2011 году зафиксировали почти десятикратное повышение концентрации ЛПС в крови пациентов в момент проявления сахарного диабета 1 типа по сравнению со здоровыми людьми, что подтвердило роль эндотоксиновой агрессии в развитии данного заболевания [27].

При этом источником развития эндотоксиновой агрессии может выступать избыточный рост определенных видов грамотрицательной флоры (*Bacteroides* spp.,

E. coli и др.), что открывает перспективы для этиологически направленной коррекции [32].

Хотя роль эндотоксинемии в патогенезе различных состояний хорошо известна, до сих пор наблюдается значительный дефицит комплексных исследований, посвященных не только самому липополисахариду (ЛПС), но и всей системе его связывающих белков (ЛПС-связывающих систем) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Имеющиеся публикации преимущественно ограничиваются анализом концентрации ЛПС и уровня антител к нему (EndoCAb) [421, 51]. Учитывая ключевую роль ЛПС-связывающих систем в модуляции воспалительного ответа на эндотоксин, дисбаланс в их работе может быть значимым фактором, усугубляющим течение СД1.

Проведенное исследование позволило получить четкие доказательства существенных различий в состоянии ЛПС-связывающих систем между пациентами с СД1 (n=110) и здоровыми лицами из группы контроля (n=105). Анализ ключевых маркеров выявил статистически значимые изменения их концентраций в плазме крови (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Показатели эндотоксин-связывающих систем у пациентов с СД1 и группы контроля

Маркеры	Группа СД1 (n=110)	Контроль (n=105)	p
ЛСБ, мг/л	6,17 [5,04; 10,6]	1,14 [0,43; 2,82]	<0,001*
ВР1, 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]	0,17 [0,09; 0,33]	<0,001*

Примечание: * - результаты достоверны при $p < 0,05$

Уровень ЛСБ в группе пациентов с СД1 был достоверно и значительно выше, чем в группе контроля. Так, медиана (Me) и межквартильный размах [Q1; Q3] составили 6,17 [5,04; 10,6] мг/л против 1,14 [0,43; 2,82] мг/л в группе контроля ($p < 0,001$). Это увеличение было визуализировано на Рисунке 4.1.1.

У пациентов с СД1 уровень ВР1 оказался статистически значимо ниже практически в 7 раз по сравнению с группой контроля: 57,0 [56,0; 136,5] пг/мл против 395,0 [145,0-895,0] пг/мл соответственно ($p < 0,001$). Данные представлены на Рисунке 4.1.2.

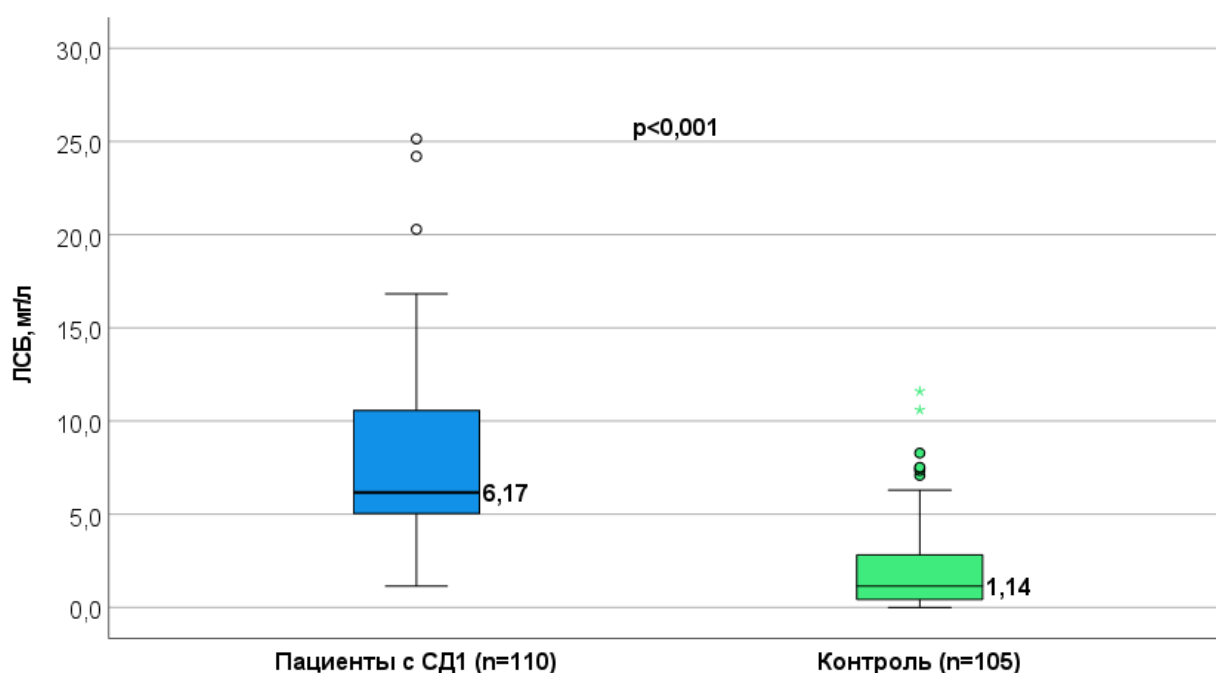


Рисунок 4.1.1 – Уровень ЛСБ в плазме пациентов с СД1 и группы контроля

Уровень sCD14 также был значительно повышен у пациентов с СД1: 10,4 [7,0; 24,3] пг/мл против 1,36 [0,88; 2,41] пг/мл в контроле ($p < 0,001$). Графическое отображение результатов приведено на Рисунке 4.1.3.

Уровень СРБ в обеих группах находился в пределах референсных значений (< 5 мг/л), что указывает на отсутствие острого воспаления.

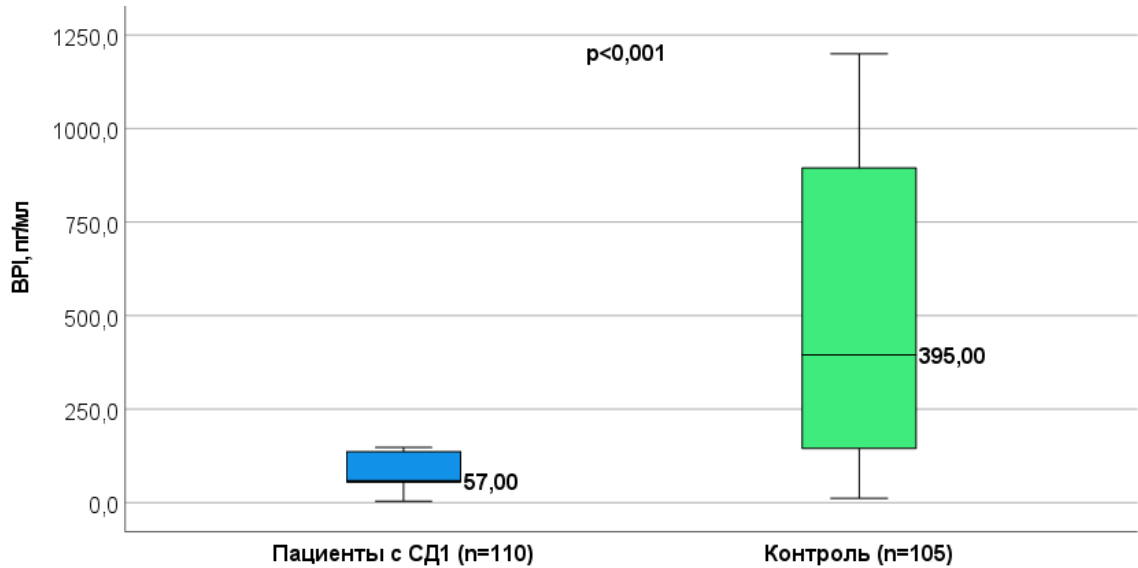


Рисунок 4.1.2 – Уровень ВРІ в плазме пациентов с СД1 и группы контроля

Тем не менее, у пациентов с СД1 была зафиксирована статистически значимо более высокая концентрация СРБ по сравнению с контролем: 0,81 [0,43; 2,07] мг/л против 0,17 [0,09; 0,33] мг/л ($p < 0,001$). Это свидетельствует о наличии хронического низкоинтенсивного системного воспаления при СД1. Результаты отражены на Рисунке 4.1.4.

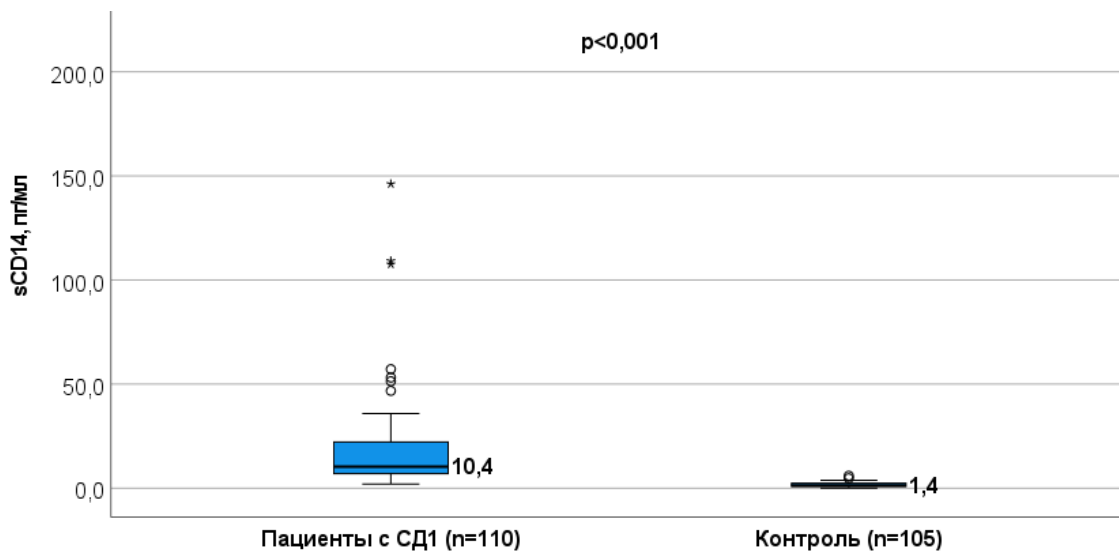


Рисунок 4.1.3 – Уровень sCD14 в плазме пациентов с СД1 и группы контроля

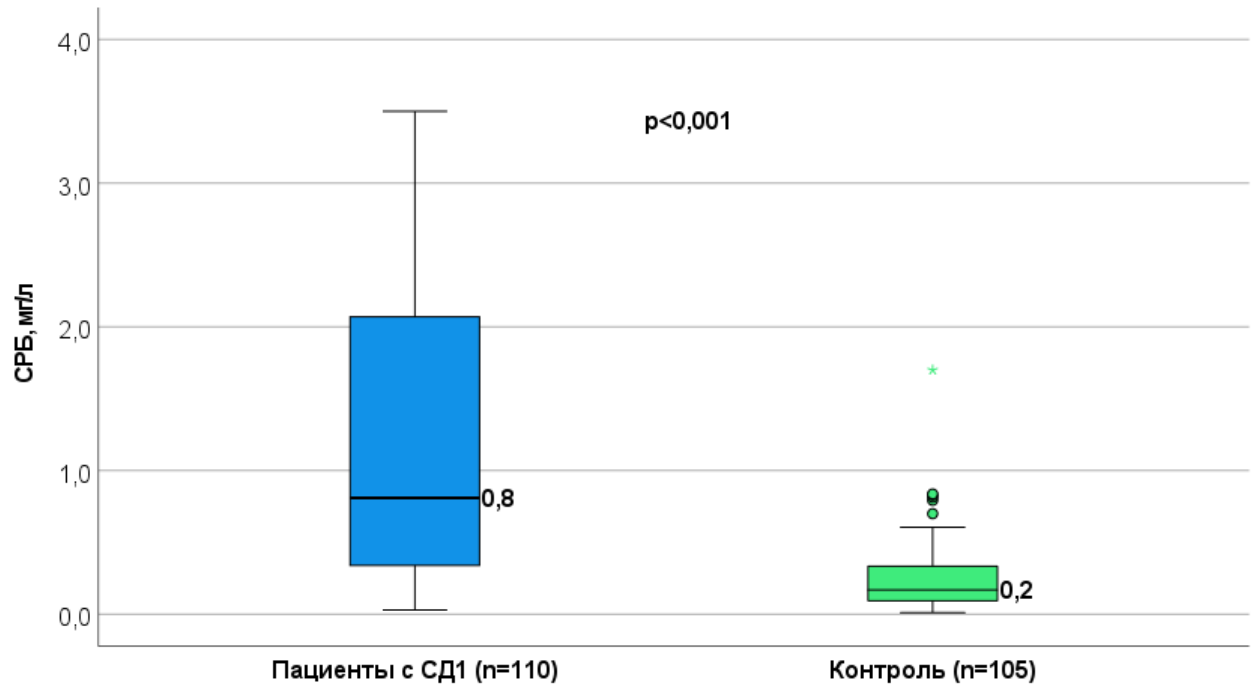


Рисунок 4.1.4 – Уровень СРБ в плазме пациентов с СД1 и группы контроля

Корреляционный анализ выявил существенные различия во взаимосвязях между изучаемыми маркерами в контрольной группе и группе пациентов с СД1.

В контрольной группе наблюдалась статистически значимая прямая корреляция средней силы ($\rho=0,511$; $p<0,001$) между уровнями ЛСБ и СРБ, что указывает на то, что у здоровых лиц повышение ЛСБ (вероятно, связанное с эндотоксином) сопровождается ожидаемым усилением системного воспалительного ответа (СРБ).

Однако, в группе пациентов с СД1 такая связь отсутствовала. Более того, не было выявлено статистически значимых корреляций ни между ЛСБ и СРБ, ни между другими компонентами ЛПС-связывающих систем (ЛСБ, ВР1, sCD14) и СРБ (Таблица 4.2). Этот факт, особенно в свете более высоких уровней ЛСБ и СРБ у пациентов с СД1 по сравнению с контролем, является важным и, скорее всего, отражает состояние эндотоксиновой толерантности [37].

Таблица 4.2 – Корреляционные связи между изучаемыми маркерами в группе пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и группе контроля

	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.

Полученные результаты комплексной оценки «ЛПС-связывающих систем» при СД1 вносят существенный вклад в понимание механизмов хронического воспаления при этом заболевании. Повышенные уровни ЛСБ и sCD14 у пациентов с СД1 служат косвенными, но убедительными признаками повышения транслокации ЛПС из кишечника в системный кровоток и развития эндотоксиновой агрессии. ЛСБ играет ключевую роль в передаче сигнала ЛПС к рецепторному комплексу CD14/TLR4, способствуя запуску провоспалительного каскада [37]. Повышение sCD14, являющегося как компонентом рецепторного комплекса, так и маркером активации моноцитов/макрофагов, также подтверждает активацию этого пути. Активация TLR4 приводит к стимуляции ключевого транскрипционного фактора NF- κ B, который регулирует экспрессию генов множества провоспалительных цитокинов (таких как ФНО- α , IL-6, ИЛ-1 β) и других медиаторов воспаления [421]. Обнаруженное в нашем исследовании статистически

значимое повышение уровня СРБ, общепризнанного маркера системного воспаления, у пациентов с СД1 по сравнению с контролем, несмотря на его абсолютные значения в пределах нормы, служит прямым доказательством наличия персистирующего низкоинтенсивного воспаления. Такое воспаление, поддерживаемое преимущественно хронической эндотоксиновой агрессией, утяжеляет течение аутоиммунного процесса, составляющего патогенетическую основу СД1 [37, 421], и способствует развитию и прогрессированию сосудистых осложнений.

У пациентов с СД1 обнаружено значительное снижение уровня ВР1 – мощного антимикробного белка с высокой аффинностью к ЛПС. ВР1 конкурирует с ЛСБ за связывание ЛПС, однако действует принципиально иначе: вместо передачи провоспалительного сигнала через CD14/TLR4 он нейтрализует ЛПС и способствует его клиренсу [411, 449]. ВР1 функционирует как физиологический антагонист провоспалительного действия комплекса ЛСБ-ЛПС. Выявленное снижение его уровня означает ослабление защитного механизма и создает условия для преобладания провоспалительного сигнала от ЛПС через путь ЛСБ/sCD14/TLR4. Литературные данные свидетельствуют о способности ВР1 подавлять патологический неоангиогенез в микроциркуляторном русле [415]. Дефицит ВР1 при СД1, вероятно, способствует поддержанию хронического воспаления и развитию специфических микроангиопатий (ретинопатии, нефропатии), что расширяет понимание патогенеза осложнений СД1.

Отсутствие корреляции между ЛСБ и СРБ в группе СД1, в отличие от четкой связи, наблюдаемой в контроле, является еще одним важным свидетельством нарушения со стороны эндотоксин-связывающих систем и воспалительного ответа при этом заболевании. У здоровых лиц повышение ЛСБ (маркера нагрузки ЛПС) закономерно сопровождается усилением системного воспаления (ростом СРБ). У пациентов с СД1 эта связь нарушена, что может указывать на дефекты в механизмах передачи сигнала или на частичную утрату иммунной системы реагировать на избыток ЛПС в общем кровотоке, которую М.Ю.Яковлев считает,

как одну из причин развития эндотоксиновой толерантности и индукции низкоинтенсивного воспаления [37].

Сравнение наших результатов с данными других исследований выявляет как сходства, так и некоторые противоречия, что подчеркивает необходимость дальнейших изысканий. Так, Aravindhana V. и соавт. выявили значительно более высокий уровень циркулирующего ЛПС у пациентов с СД1 [51]. Однако, в отличие от наших данных, они не обнаружили различий в уровнях sCD14 между группами, а уровень ЛСБ у их пациентов с СД1 был значительно ниже, чем в контроле. Авторы отметили повышение провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-6, ИЛ-1 β , ГМ-КСФ) и положительные корреляции между ЛПС и этими цитокинами, но не оценивали связь ЛСБ и СРБ [51]. Fedulovs A. с соавт. в своем исследовании, включавшем пациентов с СД1 с метаболическим синдромом (МС), и также зафиксировали более высокие уровни ЛПС (у пациентов с МС) и СРБ (во всей группе СД1) по сравнению с контролем [150]. Интересно, что в их работе, в отличие от наших данных, в группе СД1 наблюдалась положительная корреляция между СРБ и ЛСБ ($r=0,36$, $p=0,002$), которой не было в контроле. Это прямо противоречит нашему выводу об отсутствии такой связи. Lassenius M.I. и коллеги обнаружили положительную корреляцию между активностью ЛПС в сыворотке и уровнем СРБ у пациентов с СД1, предполагая вклад эндотоксина в низкоинтенсивное воспаление [250], но не изучали ЛПС-связывающие белки. Devaraj S. и соавт. подтвердили повышение ЛПС при СД1, а также выявили увеличение других лигандов толл-подобных рецепторов (Hsp60, HMGB1) [132]. Отечественные исследователи (Гордиенко А.И. и соавт.) описали нарушение гуморального звена антиэндотоксиновой защиты – ассоциацию повышенного СРБ со снижением уровней антиэндотоксиновых антител (IgA, IgM, IgG) у больных СД1 [10].

Эти противоречия в данных различных исследований (уровни ЛСБ и sCD14, наличие/отсутствие корреляции ЛСБ-СРБ при СД1) могут быть объяснены несколькими факторами. Во-первых, возможна гетерогенность популяции пациентов с СД1 в отношении ответа на эндотоксин. Это может быть связано с

наличием различных иммунологических эндотипов заболевания, особенностями кишечного микробиома, степенью контроля диабета, давностью заболевания, наличием и выраженностью осложнений, а также генетическими полиморфизмами генов, кодирующих компоненты ЛПС-связывающих систем и рецепторов (TLR4, CD14 и др.). Во-вторых, различия могут быть обусловлены методологическими подходами (разные наборы для иммуноанализа, критерии включения/исключения пациентов, размеры выборок). Несмотря на эти различия, ключевой вывод большинства исследований, включая наше, остается неизменным: уровень циркулирующего ЛПС и/или маркеров эндотоксинемии и воспаления достоверно повышен у пациентов с СД1 по сравнению со здоровыми лицами.

4.2 Влияние уровня эндотоксин-связывающих систем у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на развитие сосудистых осложнений

Нарушение гликемического контроля при СД1 инициирует каскад патологических процессов, способствующих развитию сосудистых осложнений. Длительная гипергликемия приводит к повреждению эндотелия сосудов, активации окислительного стресса, накоплению конечных продуктов гликирования и внутриклеточных малых фракций липопротеинов [256]. Комбинация гипергликемии, хронического низкоинтенсивного воспаления и дислипидемии создает условия для прогрессирования атеросклероза и повышения сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов [208]. Важнейшим звеном патогенеза является повреждение кишечного барьера, приводящее к дисбиозу и повышенной транслокации эндотоксина из просвета кишечника в лимфатическую систему и системный кровоток [127]. Даже в относительно низких концентрациях ЛПС способен активировать иммунные клетки через связывание с растворимым рецептором CD14 и TLR4 [188]. Эта активация запускает синтез провоспалительных цитокинов (таких как ФНО- α , IL-6, ИЛ-1 β) [51], поддерживая

состояние хронического системного воспаления, которое лежит в основе эндотелиальной дисфункции, ремоделирования сосудистой стенки и развития как микроангиопатий (нефропатия, ретинопатия, нейропатия), так и макроангиопатий (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца).

Роль эндотоксин-связывающих систем в этом процессе двойка. С одной стороны, они необходимы для нейтрализации ЛПС, а с другой – участвуют в процессе взаимодействия эндотоксина с TLR4, который играет ключевую роль в регуляции активности врождённого иммунитета, реализации как адаптивной, так и патогенной функции СЭЕ [37, 38].

Существует гипотеза, что ЛСБ в комплексе с ЛПВП, взаимодействуя со стабилином, опосредует каскад реакций, ведущих к инактивации и деградации ЛПС [246]. С другой стороны, при СД1 наблюдается дисфункция ЛПВП [246], что потенциально снижает противовоспалительный потенциал комплекса ЛСБ-ЛПВП. Кроме того, длительная гипергликемия может вызывать гликирование белков, в том числе ЛСБ и sCD14, нарушая их конформацию и функциональную активность [391]. Это создает предпосылки для "истощения" ЛПС-связывающих систем, когда их способность эффективно нейтрализовать постоянно повышенные уровни циркулирующего ЛПС [25, 51] снижается. В результате увеличивается доля "свободного", не связанного ЛПС, способного напрямую повреждать эндотелий сосудов и инициировать атерогенез [5]. Подтверждением важной роли CD14 в сосудистом повреждении служат данные о прямой корреляции уровня sCD14 с развитием атероматозных бляшек в сонных артериях и показателями жесткости аорты [102]. Предполагается, что основное взаимодействие ЛПС с сосудистыми клетками (эндотелиальными и гладкомышечными) происходит именно через sCD14 [389, 482, 474], хотя есть данные и о прямой экспрессии мембранного CD14 на эндотелиальных клетках пупочной вены человека [482] и гладкомышечных клетках коронарных артерий [474]. Помимо CD14, значительную роль играет TLR4, экспрессия которого на эндотелиальных клетках микрососудов дермы [207], гладкомышечных и эндотелиальных клетках коронарных артерий и подкожных вен

человека [369], а также на макрофагах в атеросклеротических бляшках [156], делает его ключевым рецептором для ЛПС-опосредованной активации провоспалительных путей в сосудистой стенке. Исследования выявили корреляцию между концентрацией ЛСБ в крови и утолщением внутренней оболочки сонной артерии, что является индикатором атеросклеротических изменений [258]. Кроме того, установлено, что хронические, протекающие бессимптомно инфекции, при которых наблюдается низкое соотношение ЛСБ к CD14, способствуют прогрессированию атеросклероза [384]. Снижение этого соотношения также сопряжено с повышенной активностью гладкомышечных и эндотелиальных клеток в коронарных артериях человека [474].

Важно отметить, что нарушение проницаемости кишечного барьера усугубляется на фоне дефицита CD14, что потенциально может приводить к еще большей транслокации ЛПС [61]. Для оценки диагностической ценности уровня липополисахарид-связывающего белка в прогнозировании артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа был выполнен ROC-анализ. Результаты показали, что ЛСБ является статистически значимым предиктором АГ ($p=0,014$), с площадью под ROC-кривой 0,771 (95% ДИ: 0,605-0,936) (рисунок 4.2.1), что свидетельствует о его хорошей дискриминационной способности. Оптимальная точка отсечения (cut-off) для концентрации сывороточного ЛСБ была установлена на уровне 5,65 мг/л. Уровни ЛСБ, равные или ниже этого значения, ассоциировались с повышенным риском АГ. Диагностическая эффективность метода составила 80,0% для чувствительности и 70,8% для специфичности. В отличие от ЛСБ, sCD14, ВРІ и СРБ не продемонстрировали статистически значимой прогностической ценности ($p>0,05$).

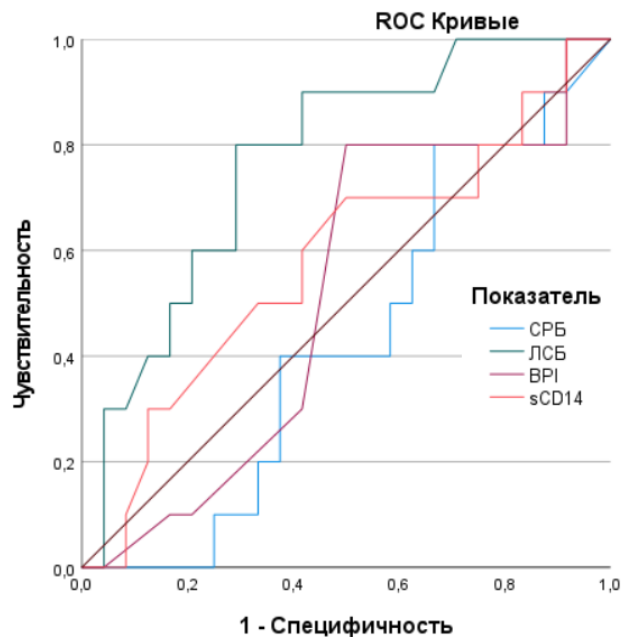


Рисунок 4.2.1 – ROC-кривые зависимости риска развития артериальной гипертензии от уровня липополисахарид-связывающих систем

Для оценки прогностической ценности ЛСБ и sCD14 в периферической крови в отношении развития диабетической нефропатии (ДН) у пациентов с СД1 был проведен ROC-анализ. ЛСБ и sCD14 являются статистически значимыми предикторами ДН ($p=0,042$ для ЛСБ и $p=0,048$ для sCD14). Площадь под ROC-кривой (AUC) для ЛСБ составила 0,740 (95% ДИ: 0,547-0,934), а для sCD14 – 0,702 (95% ДИ: 0,511-0,893), что указывает на их умеренную прогностическую способность модели (рисунок 4.2.2). Оптимальные пороговые значения для ЛСБ плазмы и sCD14 составили 6,81 мг/л и 10,6 пг/мл, соответственно, а показатели равные или ниже указанных порогов, ассоциируются с высоким риском развития ДН.

Чувствительность и специфичность для ЛСБ составили 69,2% и 75,0%, для sCD14 – 73,1% и 75,0%, соответственно. WPI и CRP не продемонстрировали статистически значимой связи с риском ДН.

Наиболее важным и, в некоторой степени, неожиданным выводом является выявленная обратная зависимость: снижение уровня этих защитных белков (ЛСБ \leq

5,65 мг/л для АГ и ЛСБ $\leq 6,81$ мг/л, sCD14 $\leq 10,6$ пг/мл для ДН) ассоциировано с повышенным риском развития данных осложнений.

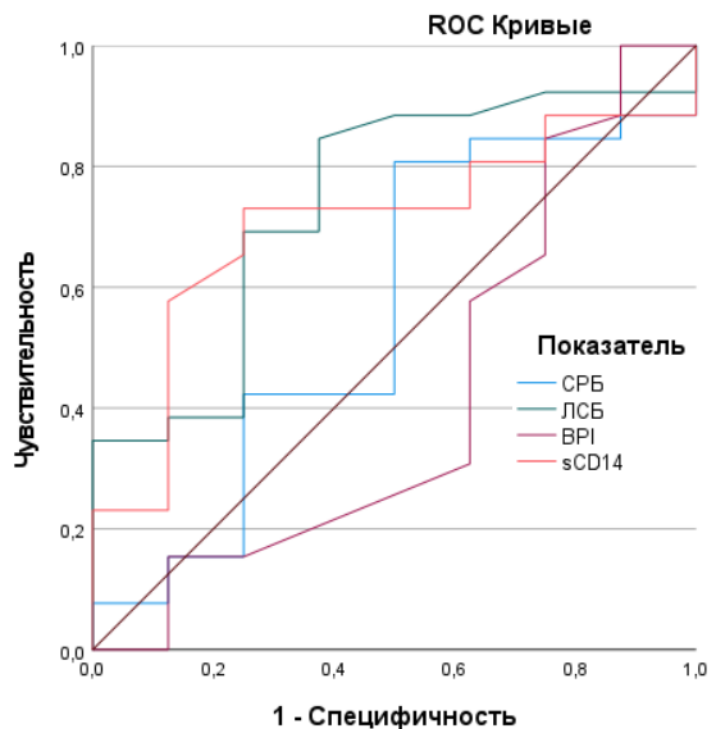


Рисунок 4.2.2 – ROC-кривые зависимости риска развития диабетической нефропатии от уровня липополисахарид-связывающих систем

Этот феномен находит объяснение в концепции "истощения" или дисбаланса ЛПС-связывающих систем при СД1. На фоне хронической гипергликемии происходит повышенная транслокация ЛПС из кишечника в системный кровоток в количествах, значительно превышающих норму [25, 27, 51]. ЛПС-связывающие системы (ЛСБ, sCD14) функционируют в условиях повышенной нагрузки, что может приводить к их функциональному "истощению". Это подтверждается данными Aravindhan V. с соавт. [51], которые, несмотря на выявление повышенного уровня ЛПС у пациентов с СД1, не обнаружили различий в уровнях sCD14 по сравнению со здоровым контролем ($p=0,61$), а уровень ЛСБ был даже достоверно ниже в группе СД1 ($p<0,001$). Одновременно у этих пациентов регистрировалось повышение провоспалительных цитокинов (IL-6, ИЛ-1 β , ФНО- α , ГМ-КСФ), причем уровни ЛПС прямо коррелировали с уровнями ФНО- α ($r=0,312$; $p=0,009$), IL-6 ($r=0,245$; $p=0,041$) и ИЛ-1 β ($r=0,428$; $p<0,001$) [12]. Это

указывает на то, что на фоне сниженной способности к связыванию и клиренсу ЛПС (низкий уровень ЛСБ/sCD14), циркулирующий эндотоксин оказывает более выраженное провоспалительное действие.

"Истощение" ЛПС-связывающих систем может быть следствием нескольких причин:

- Хронически высокие концентрации циркулирующего ЛПС при СД1 [25, 51, 150] приводят к увеличению расходования ЛСБ и sCD14 на его связывание и нейтрализацию.
- Длительная гипергликемия вызывает неферментативное гликирование белков, нарушая их конформацию и функциональную активность [391]. ЛСБ и sCD14, как белки плазмы, подвержены этому процессу, что может снижать их способность эффективно связывать ЛПС.
- При СД1 нарушается функция липопротеинов высокой плотности [246]. Поскольку комплекс ЛСБ-ЛПВП играет важную роль в противовоспалительном ответе и клиренсе ЛПС [246], его дисфункция усугубляет недостаточность системы связывания эндотоксина.

Снижение уровня функционально активных ЛСБ и sCD14 приводит к уменьшению клиренса и элиминации ЛПС. В результате увеличивается концентрация "свободного", биологически активного ЛПС в кровотоке, который способен напрямую взаимодействовать с клетками сосудистой стенки (эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками) через рецепторы (TLR4, возможно, мембранный CD14) [389, 482, 474, 369]. Это взаимодействие активирует внутриклеточные провоспалительные сигнальные пути (в первую очередь, NF-κB), приводя к:

- Экспрессии молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, E-селектин) на эндотелии.
- Синтезу и секреции хемокинов (MCP-1) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α).

- Привлечению моноцитов/макрофагов и лимфоцитов в субэндотелиальное пространство.
- Пролиферации и миграции гладкомышечных клеток.
- Повышению проницаемости эндотелия.
- Активации прокоагулянтных процессов.
- Синтезу вазоконстрикторных веществ (эндотелин-1) и снижению биодоступности оксида азота (NO).

Перечисленные процессы в совокупности формируют эндотелиальную дисфункцию, которая выступает ключевым инициирующим звеном патогенеза атеросклероза (макрососудистого осложнения, лежащего в основе артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца) и микроангиопатий, включая диабетическую нефропатию. Обнаруженная ассоциация низкого уровня ЛСБ ($\leq 5,65$ мг/л) с повышенным риском артериальной гипертензии подтверждает значимость эндотелиальной дисфункции и хронического воспаления в развитии гипертензии при сахарном диабете 1 типа. Поврежденный эндотелий утрачивает способность к полноценной вазодилатации, выделяет вазоконстрикторные субстанции, содействует ремоделированию сосудистой стенки и увеличению ее жесткости.

Уровень sCD14 напрямую коррелирует с жесткостью аорты, что подтверждено рядом исследований [102]. Развитие артериальной гипертензии при сахарном диабете первого типа принято объяснять диабетической нефропатией – так называемой «ренопривной» гипертензией. Однако результаты исследований [221, 256] и данные настоящей работы свидетельствуют о существовании иных патогенетических путей. Эндотоксин-опосредованное системное воспаление в сочетании с прямым повреждением эндотелия липополисахаридами при недостаточности ЛПС-связывающих систем выступает самостоятельным фактором повышения артериального давления. Описанный механизм приобретает

особое значение у пациентов с сахарным диабетом первого типа, у которых нефропатия отсутствует или находится на начальных стадиях развития.

Связь низких уровней как ЛСБ ($\leq 6,81$ мг/л), так и sCD14 ($\leq 10,6$ пг/мл) с повышенным риском ДН подчеркивает значимость ХЭА в патогенезе поражения почек. Почки являются органом-мишенью не только для прямого повреждающего действия гипергликемии, но и для циркулирующих провоспалительных медиаторов (цитокинов), генерируемых в ответ на ЛПС при недостаточном его клиренсе. ЛПС может напрямую воздействовать на клетки почечного эндотелия и эпителия (подоциты, клетки канальцев), инициируя воспаление в клубочках, способствуя фиброзу интерстиция и прогрессированию протеинурии.

Хроническое системное воспаление низкой интенсивности является признанным фактором прогрессирования ДН. Выявленные пороговые значения ЛСБ и sCD14 могут служить индикаторами повышенного риска развития или прогрессирования нефропатии у пациентов с СД1, независимо от степени альбуминурии или скорости клубочковой фильтрации.

4.3 Местный антиэндотоксиновый иммунитет у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Одним из ключевых механизмов, потенциально ограничивающих поступление эндотоксина из просвета кишечника в системную циркуляцию, является система антиэндотоксинового иммунитета, в т.ч. ее местный (мукозальный) компонент.

Центральное место в системе мукозальной защиты занимает секреторный иммуноглобулин А (sIgA). Эта молекула, образующаяся путем модификации сывороточного IgA, обладает уникальными свойствами, обеспечивающими ее функционирование в агрессивной среде слизистых оболочек [418, 468]. sIgA высоко устойчив к действию протеолитических ферментов, не способен

активировать систему комплемента (что предотвращает повреждение слизистых комплексами антиген-антитело) и эффективно препятствует адгезии микроорганизмов, их токсинов (включая ЛПС), а также пищевых и бактериальных аллергенов к эпителиальным клеткам [468]. Благодаря своим антиадгезивным свойствам sIgA является основой антибактериального, противовирусного и антиаллергенного барьера слизистых оболочек, в первую очередь желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [418, 468]. Именно мукозальный иммунитет, и sIgA, в частности, играет критическую роль в формировании кишечного барьера, препятствующего транслокации эндотоксина в портальный кровоток [189, 72]. Нарушение этого барьера может быть одной из причин избыточного поступления ЛПС в системный кровоток у пациентов с СД1.

Исследование системного и мукозального компонентов антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) у пациентов с СД1 по сравнению со здоровой популяцией выявило значительные отличия. Основное внимание уделялось определению уровня общего секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне и сывороточной фракции антиэндотоксинового иммуноглобулина А (IgA) в крови.

Ключевым этапом исследования стало выявление достоверного снижения концентрации общего секреторного sIgA в слюне у пациентов с СД1 по сравнению со здоровыми лицами. Уровень sIgA в группе больных диабетом составил $90,6 \pm 14,0$ мкг/мл, тогда как в контрольной группе он был значительно выше – $146,7 \pm 16,4$ мкг/мл ($p < 0,001$). Это снижение концентрации основного компонента мукозального иммунитета указывает на существенное ослабление местного защитного барьера слизистых оболочек у пациентов с СД1. В то же время уровень сывороточного антиэндотоксинового IgA в периферической крови у больных СД1 ($0,213 \pm 0,024$ усл. ед. опт. плот.) практически не отличался от такового в группе контроля ($0,227 \pm 0,041$ усл. ед. опт. плот.), и это различие не достигло статистической значимости ($p = 0,577$) (таблица 4.3). Таким образом, уровень

циркулирующего антиэндотоксинового IgA оставался в пределах физиологического диапазона.

Таблица 4.3 – Общий секреторный sIgA и сывороточный антиэндотоксиновый IgA у больных сахарным диабетом 1 типа и у здоровых лиц

Группы	Общий секреторный sIgA, мкг/мл	Сывороточный антиэндотоксиновый IgA, усл. ед. опт. плот.
СД1 (n=92)	90,6±14,0 (p<0,001)	0,213±0,024 (p=0,577)
Контроль (n=42)	146,7 ± 16,4	0,227±0,041

Полученные данные интерпретируются как выраженное нарушение между системным и мукозальным компонентами АЭИ у больных СД1. Снижение уровня sIgA в секретах (в данном случае, в слюне, которая служит репрезентативным маркером состояния мукозального иммунитета в целом) при сохранении нормального уровня специфического антиэндотоксинового IgA в сыворотке крови указывает на нарушение именно местной защиты слизистых оболочек. Это имеет принципиальное значение, так как мукозальный иммунитет, и sIgA, в частности, является первой линией обороны против проникновения эндотоксина кишечной микробиоты во внутреннюю среду организма [189, 72, 418]. Снижение sIgA закономерно ослабляет кишечный барьер, потенциально увеличивая транслокацию ЛПС в порталый и далее в системный кровоток. В нашем исследовании уровень сывороточного антиэндотоксинового IgA не был повышен, что может объясняться компенсаторными механизмами или стадией заболевания. Важно, что в других исследованиях, например, при изучении диабетической ретинопатии у пациентов с СД2, было показано, что степень отклонения уровня антиэндотоксинового IgA (как снижение, так и повышение) коррелирует с тяжестью микроангиопатии [13]. Это

позволяет предположить, что выраженность нарушения антиэндотоксинового иммунитета при диабете может зависеть не столько от уровня гипергликемии, сколько от степени поражения микрососудов [13]. В пользу гипотезы о компенсаторном напряжении мукозального звена в ответ на диабет косвенно свидетельствуют данные о повышении уровня общего секреторного IgA в эксперименте со стрептозоцин-индуцированным СД1 [99], хотя долгосрочная динамика sIgA при СД1 у человека требует дальнейшего изучения.

Механизмы, лежащие в основе снижения уровня sIgA при СД1, могут быть многофакторными. Важным патогенетическим звеном развития осложнений диабета, включая, возможно, и нарушение иммунитета, является неферментативное гликирование белков [40, 391]. Гликирование структурных и функциональных белков приводит к нарушению их конформации и функции. В контексте мукозального иммунитета гликирование может затрагивать как сам иммуноглобулин IgA, так и ключевой для его трансэпителиального транспорта секреторный компонент (SC) [74]. Секреторный компонент, синтезируемый эпителиальными клетками, присоединяется к димерному IgA, продуцируемому плазмочитами в собственной пластинке слизистой, формируя устойчивый к протеазам sIgA и обеспечивая его активный транспорт через эпителий на поверхность слизистой [74]. Нарушение структуры или функции секреторного компонента вследствие гликирования или других метаболических изменений, индуцированных гипергликемией, может блокировать эффективный транспорт IgA и, следовательно, приводить к снижению концентрации sIgA в секретах при потенциально сохранном синтезе самого IgA плазматическими клетками [74]. Кроме того, нельзя исключать и прямое повреждение плазматических клеток, продуцирующих IgA, или изменение регуляции их функции в условиях хронического воспаления и метаболических нарушений, характерных для СД1.

Обнаруженные нами изменения показателей АЭИ, характеризующиеся дефицитом местного (мукозального) звена в виде снижения sIgA при сохранности системного (сывороточного) специфического IgA, имеет важные клинико-

патогенетические следствия. Снижение барьерной функции слизистых оболочек, в первую очередь кишечника, создает предпосылки для усиленной транслокации ЛПС в портальный и системный кровоток. Хроническое, даже незначительное, повышение уровня циркулирующего ЛПС способно через активацию TLR4 и пути NF- κ B поддерживать состояние системного субклинического воспаления [238, 421], которое признано одним из ключевых факторов развития и прогрессирования как микрососудистых (ретинопатия, нефропатия, нейропатия), так и макрососудистых (атеросклероз) осложнений сахарного диабета [10, 7, 40]. Таким образом, выявленное нарушение местного АЭИ в виде дефицита sIgA можно рассматривать как важное звено патогенеза осложнений СД1, опосредованное ослаблением кишечного барьера и развитием ХЭА.

Концентрация общего секреторного иммуноглобулина А в слюне у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа достоверно снижена по сравнению со здоровыми лицами, тогда как уровень сывороточного антиэндотоксинового IgA остается в пределах физиологической нормы [391, 74]. Такое расхождение свидетельствует о дисбалансе между мукозальным и системным звеньями антиэндотоксинового иммунитета. Дефицит sIgA ослабляет местный барьер слизистой оболочки кишечника, повышая вероятность проникновения бактериального эндотоксина во внутреннюю среду организма, и способствуя поддержанию хронического системного воспаления и формирования сосудистых осложнений диабета.

Вероятными причинами снижения уровня sIgA могут выступать нарушения транспорта IgA через эпителий, обусловленные гликированием секреторного компонента или других белков-участников трансцитоза на фоне длительной гипергликемии. В связи с этим кишечный барьер является достаточно важным объектом для исследований в контексте хронического воспаления при СД1, а также аутоиммунизации на фоне бесконтрольного поступления бактериальных компонентов и иных антигенов в системный кровоток. Необходима разработка стратегий коррекции мукозального антиэндотоксинового иммунитета и

укрепления кишечного барьера в качестве потенциальных мишеней для профилактики хронической эндотоксиновой агрессии и низкоинтенсивного системного воспаления, ассоциированных с осложнениями сахарного диабета 1-го типа.

4.4 Влияние достижения целевых значений HbA1c и ЛПНП на показатели липополисахарид-связывающих систем у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

В физиологических условиях нейтрализация циркулирующего ЛПС и минимизация его провоспалительного действия обеспечивается специализированными белками плазмы крови, составляющими систему врожденной антимикробной защиты. Наибольшее значение в этом процессе имеют два ключевых белка: липополисахарид-связывающий белок и бактерицидный белок, повышающий проницаемость. ЛСБ выполняет двойственную функцию: на начальных этапах ответа он связывает мономеры ЛПС, формируя комплексы (ЛПС-ЛСБ), которые облегчают перенос эндотоксина к мембранному или растворимому рецептору CD14, а далее – к комплексу TLR4/MD-2, что необходимо для инициации иммунного ответа. Однако в условиях высокой концентрации ЛСБ способствует переносу ЛПС на липопротеины высокой плотности, что приводит к его инактивации и последующему выведению печенью. ВРІ, продуцируемый преимущественно нейтрофилами, обладает прямой бактерицидной активностью против грамотрицательных бактерий и высокой аффинностью к ЛПС. ВРІ выступает своеобразным «антагонистом» ЛСБ, конкурируя за связывание с ЛПС, но в отличие от ЛСБ, комплекс ВРІ-ЛПС не активирует TLR4, а напротив, блокирует его сигнализацию и способствует клиренсу эндотоксина. Таким образом, установление баланса активности ЛСБ и ВРІ является необходимым условием для контроля уровня эндотоксинемии и предотвращения хронического

системного воспаления. Характерная для СД1 хроническая гипергликемия и сопутствующая дислипидемия способны существенно нарушать функцию ЛПС-связывающих белков. Гипергликемия стимулирует образование конечных продуктов гликирования (AGEs), которые, связываясь с рецептором RAGE, активируют провоспалительные пути (включая NF-κB) и усиливают оксидативный стресс, что прямо или опосредованно повреждает синтез и функцию ЛСБ и ВР1. Повышенные уровни липопротеинов низкой плотности, в частности их окисленные формы, также проявляют провоспалительные свойства и влияют на активность ЛПС-связывающих белков. Окисленные ЛПНП напрямую ингибируют связывание ЛСБ с ЛПС и активируют сигнальные пути через TLR4, усугубляя воспаление и эндотелиальную дисфункцию. В связи с этим достижение целевых значений гликемического контроля и липидного профиля является основой профилактики классических осложнений диабета, а также нарушений со стороны врожденного иммунитета и риска развития ХЭА.

Влияние контроля HbA1c и ЛПНП на уровень ЛПС-связывающих белков оценивалось с помощью многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), где для каждого фактора рассчитывался показатель η^2 , который отражает долю дисперсии, объясняемую данным фактором.

Целевого уровня HbA1c (<7%) достигли лишь 16 пациентов (18%), а целевые значения ЛПНП (<2,6 ммоль/л) были зафиксированы у 20 человек (21,7%). Достаточно низкие показатели указывают на существенные сложности в достижении оптимального метаболического контроля у больных СД1 и соответствуют данным международных регистров.

Частота поздних осложнений сахарного диабета в исследуемой группе составила: 79,3% для диабетической нефропатии, ретинопатия выявлена у 73,9%, полинейропатия – у 71,7%. Артериальная гипертензия была выявлена у 34,78% пациентов, ангиопатия нижних конечностей – у 41,3%, стенокардия напряжения – у 6,52%. Медиана длительности заболевания достигла 9 лет (Q1=4 года, Q3=19 лет), медиана индекса массы тела – 23,0 кг/м² (Q1=21,0, Q3=26,7), что свидетельствует

об отсутствии выраженного избытка массы тела в группе. Гиполипидемическую терапию статинами получали 3,3% больных, антигипертензивные препараты назначались редко: ингибиторы АПФ принимали 16,3% пациентов, диуретики – 12,0%, антагонисты кальция и бета-блокаторы – по 7,6%.

Медиана длительности заболевания составила 9 лет (Q1=4 года, Q3=19 лет). Медиана индекса массы тела соответствовала 23,0 кг/м² (Q1=21,0, Q3=26,7). Лишь небольшая часть пациентов получала гиполипидемическую (статины – 3,3%) или антигипертензивную терапию (ингибиторы АПФ – 16,3%, антагонисты кальция – 7,6%, диуретики – 12,0%, бета-блокаторы – 7,6%).

Результаты многофакторного дисперсионного анализа (Таблица 4.4) продемонстрировали статистически значимое влияние контроля гликемии (достижения целевого HbA1c <7%) на уровни обоих исследуемых липополисахарид-связывающих белков. Контроль HbA1c оказал существенное влияние на уровень ЛСБ, объясняя 10,3% вариабельности этого показателя ($\eta^2=10,3\%$, $p=0,008$). Еще более выраженное влияние контроль гликемии оказал на уровень ВРІ, объясняя 37,1% его вариабельности ($\eta^2=37,1\%$, $p<0,001$). Это указывает на то, что достижение целевых значений гликемии ассоциировано с повышением концентрации как ЛСБ, так и, в особенности, ВРІ в сыворотке крови пациентов с СД1.

Таблица 4.4 – Влияние факторов на значения ЛСБ и ВРІ

Факторы	Оценка влияния факторов на ЛСБ		Оценка влияния факторов на ВРІ	
	η^2 , %	p	η^2 , %	p
Контроль ЛПНП	8,2	0,019*	35,2	<0,001*
Контроль HbA1c	10,3	0,008*	37,1	<0,001*
Взаимосвязь факторов	9,9	0,010*	34,8	<0,001*

Примечание: * - влияние фактора на значения ЛСБ статистически значимы ($p<0,05$)

Контроль липидного профиля с достижением целевого уровня ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л обнаружил статистически значимую связь с активностью ЛПС-связывающих систем. Влияние контроля ЛПНП на уровень ЛСБ оказалось значимым, хотя и менее выраженным по сравнению с влиянием HbA1c: η^2 составил 8,2% при $p=0,019$. Влияние контроля ЛПНП на уровень ВРІ оказалось весьма существенным и сопоставимым с влиянием HbA1c: η^2 достиг 35,2% при $p<0,001$. Нормализация уровня ЛПНП, таким образом, ассоциирована с повышением концентрации ЛСБ и ВРІ.

Выявленное взаимодействие между контролем HbA1c и контролем ЛПНП (фактор HbA1c \times ЛПНП) представляет особый интерес. На долю этого взаимодействия приходилось 9,9% вариабельности уровня ЛСБ ($p=0,010$) и 34,8% вариабельности уровня ВРІ ($p<0,001$). Влияние контроля одного метаболического параметра (гликемии) на ЛПС-связывающие системы существенно зависело от степени контроля другого параметра (липидов), и наоборот. Совместное достижение целевых значений HbA1c и ЛПНП оказывало на активность защитных систем синергический эффект, превосходящий простую сумму эффектов каждого фактора по отдельности. Графическое представление влияния отдельных факторов и их взаимодействия на уровни ЛСБ и ВРІ приведено на рисунках 4.4.1 и 4.4.2.

Анализ полученных результатов позволяет сформулировать выводы о взаимосвязи метаболического контроля и активности врожденной иммунной защиты у пациентов с СД1. Достижение целевого уровня HbA1c ($<7\%$) оказывает значимое положительное влияние на уровни ЛСБ и особенно ВРІ ($\eta^2=10,3\%$ и $37,1\%$ соответственно), что подтверждает роль хронической гипергликемии в патогенезе ХЭА.

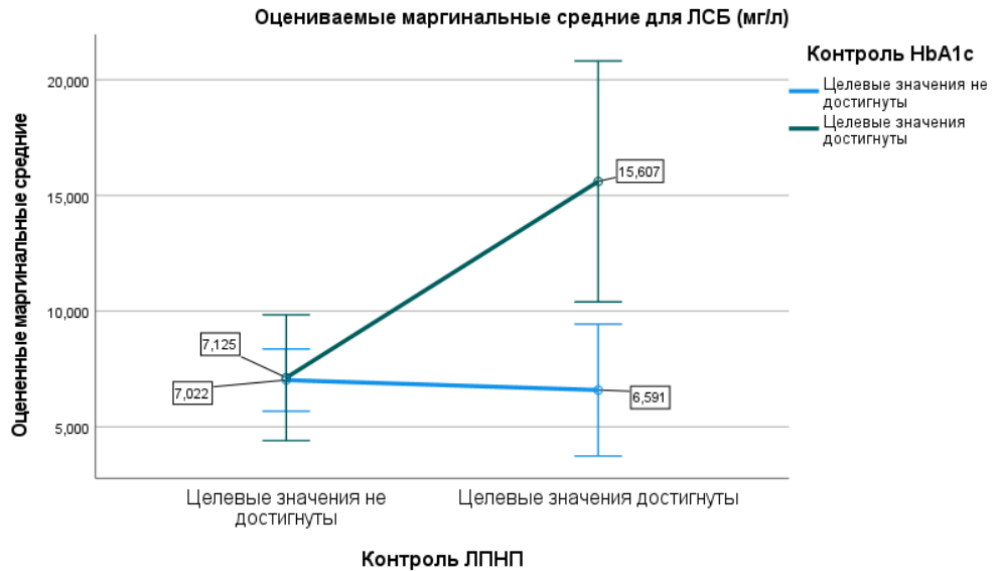


Рисунок 4.4.1 – Влияние факторов на значения липополисахарид-связывающего белка.

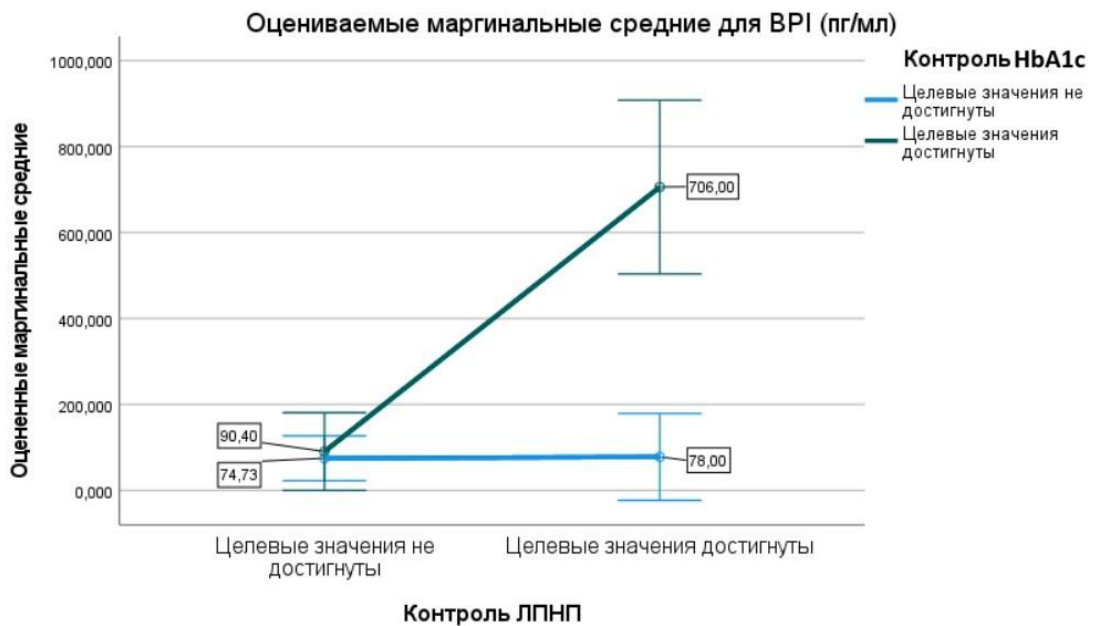


Рисунок 4.4.2 – Влияние факторов на значения бактерицидного белка, повышающего проницаемость

Гипергликемия повреждает эндотелий сосудов, усиливает оксидативный стресс и способствует гликированию белков, в том числе компонентов межклеточных соединений кишечного эпителия. Кишечная проницаемость возрастает, облегчая транслокацию ЛПС из просвета кишечника в системный кровоток. Гипергликемия и образующиеся на её фоне конечные продукты

гликирования (AGEs) активируют провоспалительные сигнальные пути RAGE/TLR4/NF-κB, способствуя подавлению синтеза или функции защитных белков напрямую либо опосредованно. Удержание HbA1c в рамках целевых значений способствует восстановлению целостности кишечного барьера, уменьшает оксидативный стресс и воспаление, создавая условия для усиления синтеза и активности ЛСБ и ВРІ. Длительная гипергликемия программирует устойчивые воспалительные и дисфункциональные реакции даже после последующей нормализации уровня глюкозы, что в литературе известно под названием «метаболической памяти» [109]. Всё это является обоснованием для агрессивной терапии и перехода на непрерывное введение инсулина помповым методом.

Для ВРІ это влияние оказалось особенно выраженным. Повышенный уровень ЛПНП, в первую очередь их окисленных форм, характерен для дислипидемии при СД1. Они могут активировать те же сигнальные пути (в частности, через TLR4), что и ЛПС, усиливая системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию. Кроме того, есть данные, что окисленные ЛПНП способны напрямую ингибировать связывание ЛСБ с ЛПС, нарушая процесс нейтрализации эндотоксина [149, 150]. Достижение целевого уровня ЛПНП, вероятно, снижает общую воспалительную нагрузку и оксидативный стресс, а также уменьшает количество циркулирующих оЛПНП, что создает более благоприятные условия для функционирования ЛПС-связывающих систем. Это подтверждается исследованиями, демонстрирующими, что гиполипидемическая терапия, в частности статины, способна уменьшать уровень системного воспаления и эндотоксинемии у пациентов с диабетом, хотя в данном исследовании доля пациентов, получавших статины, была крайне мала (всего 3,3%).

Интересно, что в работе Aravindhana et al. (2015) было показано, что даже умеренное снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировано со снижением уровня циркулирующего ЛПС на 15% у пациентов с диабетом [51]. Полученные нами результаты о сильном влиянии ЛПНП на ВРІ открывают новые перспективы

для рассмотрения гипополидемической терапии не только как средства кардиоваскулярной профилактики, но и как потенциального адъювантного метода коррекции показателей СЭЕ при СД1.

Наиболее значимым результатом исследования является выявление мощного синергического взаимодействия между контролем HbA1c и контролем ЛПНП в их влиянии на уровни ЛСБ и ВРІ. Взаимодействие этих факторов объясняло 9,9% дисперсии уровня ЛСБ и 34,8% дисперсии уровня ВРІ. Это означает, что эффект от одновременного достижения целевых значений по обоим параметрам существенно превосходит сумму эффектов от контроля каждого фактора в отдельности. Комбинированное воздействие оптимального гликемического контроля и нормализации липидного профиля создает синергическую среду, максимально благоприятную для усиления активности ключевых систем нейтрализации ЛПС. Патолофизиологически это может быть объяснено взаимным усилением позитивных эффектов: снижение гипергликемии уменьшает окислительный стресс и улучшает функцию эндотелия, в то время как нормализация уровня ЛПНП (особенно окисленных форм) снижает нагрузку на систему врожденного иммунитета. В совокупности это приводит к более эффективному подавлению активации TLR4-зависимых путей, уменьшению продукции провоспалительных цитокинов (таких как IL-6, ФНО- α) и, как следствие, к восстановлению синтетической и функциональной активности ЛСБ и ВРІ. Всё это подчеркивает необходимость именно комплексного, а не изолированного подхода к управлению метаболическими параметрами у пациентов с СД1 для эффективного воздействия на патогенетические механизмы развития ХЭА и системного воспаления.

Рост концентрации ЛПС-связывающих систем (ЛСБ и ВРІ) при достижении целевых показателей HbA1c и ЛПНП способен снижать риск хронической эндотоксинемии и ее клинические проявления, и тем самым ослаблять ассоциированное с ней низкоинтенсивное системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию, что является приоритетом в лечении в контексте главной причины смертности при сахарном диабете 1 типа, а именно сердечно-сосудистых событий.

В связи с этим наши результаты дают дополнительное научное обоснование строгим рекомендациям по достижению целевых значений HbA1c (менее 7%) и ЛПНП (менее 2,6 ммоль/л, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний – менее 1,8 ммоль/л), которые содержатся в современных алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом [2]. Эти цели значимы для профилактики микро- и макрососудистых осложнений; вместе с тем они помогают снижать выраженность системного воспаления через влияние на эндотоксин-нейтрализующие системы.

Достижение целевых значений гликемического контроля (HbA1c <7%) и липидного профиля (ЛПНП <2,6 ммоль/л) статистически значимо связано с повышением уровня ключевых липополисахарид-связывающих белков – ЛСБ и ВРІ – у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Связь носит синергический характер. Полученные данные указывают на необходимость строгого контроля гликемии и липидного обмена при ведении пациентов с СД1, поскольку такой подход позволяет корректировать фундаментальные патофизиологические механизмы заболевания, в частности хроническое воспаление, обуславливающее повышенный кардиоваскулярный риск. Увеличение доли пациентов, достигающих целевых значений HbA1c и ЛПНП, остается приоритетной клинической задачей для улучшения долгосрочных исходов при СД1.

4.5 Влияние режима инсулинотерапии на лабораторные показатели у пациентов с СД1

Ключевым условием эффективности НПИИ является активное участие пациента в лечении, так как недостаточный контроль может нивелировать ее преимущества и даже создать жизнеугрожающие ситуации для больного [10]. Вопрос о сравнительной эффективности НПИИ и режима многократных инъекций (базис-болюсная терапия, ББТ) в отношении гликемического контроля и

лабораторных маркеров оставался дискуссионным, что подтверждается противоречивыми данными различных исследований [473, 204, 70, 71, 84].

Группа НППИ продемонстрировала статистически значимо лучший гликемический контроль по уровню гликированного гемоглобина по сравнению с группой ББТ: медиана HbA1c составила 7,6% [6,9; 8,5] против 8,3% [7,1; 9,8] ($p=0,03$) (таблица 4.5). Это согласуется с фундаментальным принципом диабетологии о том, что достижение целевых показателей гликемии является основным фактором профилактики микрососудистых осложнений и макрососудистых осложнений, доказанным в крупных исследованиях, таких как DCCT/EDIC [311].

Преимущество НППИ связывают с ее способностью точнее имитировать физиологическую секрецию эндогенного инсулина за счет программируемых базальных профилей и более точного дозирования болюсов, что потенциально приводит к снижению разброса показателей глюкозы (гликемической вариабельности (ГВ)), которая является независимым фактором риска осложнений СД [175].

Высокая ГВ индуцирует большой окислительный стресс и провоспалительный ответ в эндотелиальных клетках и моноцитах, чем стабильная гипергликемия [351, 88].

Таблица 4.5 – Показатели изучаемых маркеров у пациентов с СД1 на фоне стандартной терапии и с использованием помповой инсулинотерапии

Показатель	Базал-болюс (n=70)	Помповая терапия (n=20)	p
ФНО, пкг/мл	4,4 [3,3; 5,6]	3,8 [2,9; 4,4]	0,11
ИЛ-10, пкг/мл	9,85 [7,1; 11,5]	8,2 [6,5; 9,9]	0,07
ИЛ-6, пкг/мл	10,2 [6,1; 13,2]	8,7 [5,3; 11,4]	0,04*

Продолжение таблицы 4.5

СРБ, мг/л	1,15 [0,6; 2,25]	0,9 [0,5; 1,4]	0,03*
ЛСБ, мг/л	3,46 [1,38; 5,35]	2,1 [1,2; 3,8]	0,02*
sCD14, пг/мл	58 [46,8; 139]	62 [51,4; 107,6]	0,22
Оксид азота, нг/мл	178 [156; 229]	167 [135; 205]	0,15
VEGF, пкг/мл	22,35 [1,26; 80]	15,4 [9,3; 30,4]	0,04*
ТФР β 1, нг/мл	2,55 [1,8; 4,05]	1,95 [1,2; 2,7]	0,01*
Возраст, лет	34 [28; 45]	29 [22; 38]	0,09
Пол (ж/м), %	57% / 43%	60% / 40%	0,84
Н β A1с, %	8,3 [7,1; 9,8]	7,6 [6,9; 8,5]	0,03*
Микроальбуминурия, мг/сут	12,3 [5,6; 30,1]	8,2 [3,7; 15,4]	0,04*
Холестерин, ммоль/л	5,1 [4,3; 5,8]	4,7 [4,1; 5,2]	0,12
ТГ, ммоль/л	1,4 [0,9; 2,1]	1,1 [0,8; 1,6]	0,07
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,5]	1,3 [1,1; 1,6]	0,31
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,3; 3,4]	2,5 [2,1; 3,0]	0,09
Стаж СД1, лет	12 [7; 18]	9 [5; 14]	0,06
Ретинопатия, абс. (%)	49 (70%)	10 (50%)	0,18
Нефропатия, абс. (%)	35 (50%)	6 (30%)	0,04*

Продолжение таблицы 4.5

Полинейропатия, абс. (%)	44 (62,9%)	8 (40%)	0,08
--------------------------	------------	---------	------

В группе НПИИ были выявлены достоверно более низкие уровни ключевых провоспалительных цитокинов. Уровень интерлейкина-6 составил 8,7 пкг/мл [5,3; 11,4] против 10,2 пкг/мл [6,1; 13,2] в группе ББТ ($p=0,04$). Уровень С-реактивного белка был 0,9 мг/л [0,5; 1,4] в группе НПИИ против 1,15 мг/л [0,6; 2,25] в группе ББТ ($p=0,03$). Значимо сниженным был и уровень липополисахарид-связывающего белка: 2,1 мг/л [1,2; 3,8] при НПИИ против 3,46 мг/л [1,38; 5,35] при ББТ ($p=0,02$). Улучшение гликемического контроля (HbA1c) при НПИИ напрямую коррелировало со снижением провоспалительных маркеров. Это подтверждает концепцию, что гипергликемия, особенно в сочетании с высокой ГВ, является мощным индуктором окислительного стресса и активации провоспалительных сигнальных путей (таких как NF- κ B) [49, 222].

Снижение IL-6 и СРБ указывает на уменьшение системного воспалительного тонуса, что потенциально замедляет прогрессирование атеросклероза и микроангиопатий. Снижение ЛСБ – важный результат, так как ЛСБ является ключевым белком острой фазы, связывающим бактериальный эндотоксин и участвующим в инициации воспаления через рецепторы TLR4. Повышенный ЛСБ при СД1 рассматривается как маркер ХЭА, вероятно, возникающей из-за изменений кишечной проницаемости и микробиоты на фоне хронической гипергликемии [51, 451, 215].

Полученные данные согласуются с исследованиями, демонстрирующими связь лучшего гликемического контроля со снижением уровня эндотоксинемии [21, 451], предполагая положительное влияние НПИИ на кишечный барьер и/или микробиоту. Уровень растворимого рецептора sCD14 значимо не различался между группами ($p=0,22$), что может объясняться сложной регуляцией этого маркера или недостаточной мощностью выборки в группе НПИИ. Уровни ФНО- α

и ИЛ-10 также не показали статистически значимых различий, хотя отмечалась тенденция к снижению ФНО- α и ИЛ-10 в группе НПИИ.

Статистически значимые различия были выявлены в отношении маркеров фиброгенеза, ангиогенеза и микроангиопатии. Уровень трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР- β 1) – ключевого медиатора фиброгенеза при диабетической нефропатии и ретинопатии [197] – был значимо ниже в группе НПИИ: 1,95 нг/мл [1,2; 2,7] против 2,55 нг/мл [1,8; 4,05] в группе ББТ ($p=0,01$). Гипергликемия и продукты гликирования стимулируют экспрессию ТФР- β 1 [260], поэтому его снижение при НПИИ указывает на потенциальное уменьшение активности профибротических процессов. Это коррелирует со значимо более низкой частотой нефропатии в группе НПИИ (30% против 50%).

Уровень фактора роста эндотелия сосудов – основного стимулятора патологического ангиогенеза при пролиферативной ретинопатии и фактора, повышающего сосудистую проницаемость [395] – также был ниже при НПИИ: 15,4 пкг/мл [9,3; 30,4] против 22,35 пкг/мл [1,26; 80,0] при ББТ ($p=0,04$). Снижение VEGF объясняется комбинацией лучшего гликемического контроля (прямое снижение индукции VEGF глюкозой) и снижения уровня провоспалительных цитокинов (таких как IL-6), являющихся индукторами VEGF [348].

Важным клиническим показателем было значимое снижение микроальбуминурии (МАУ) – раннего маркера поражения почечного фильтра и независимого предиктора сердечно-сосудистого риска [168]: 8,2 мг/сут [3,7; 15,4] в группе НПИИ против 12,3 мг/сут [5,6; 30,1] в группе ББТ ($p=0,04$). Улучшение гликемического контроля (снижение HbA1c), снижение провоспалительных цитокинов (IL-6, СРБ) и VEGF являются вероятными механизмами снижения МАУ [121, 395, 410]. Это прямое свидетельство улучшения состояния почечного фильтра под влиянием НПИИ. X

отя различия по частоте ретинопатии (50% при НПИИ против 70% при ББТ, $p=0,18$) и полинейропатии (40% против 62,9%, $p=0,08$) не достигли статистической значимости, возможно, из-за меньшей численности группы НПИИ и/или меньшей

длительности наблюдения, биомаркерные данные (VEGF, МАУ) и тенденции указывают на потенциальное преимущество НПИИ в защите микроциркуляторного русла.

Не выявлено статистически значимых различий между группами по уровням общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП, хотя в группе НПИИ отмечалась тенденция к улучшению показателей. Это может быть связано с относительно небольшим размером выборки в группе НПИИ, отсутствием выраженной дислипидемии у включенных пациентов или тем, что влияние режима инсулинотерапии на липидный обмен требует более длительного наблюдения или проявляется вторично через улучшение гликемического контроля и снижение воспаления в долгосрочной перспективе.

Полученные данные демонстрируют, что непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ) обеспечивает статистически значимые преимущества перед базис-болюсной терапией (ББТ) у пациентов с СД1 не только в отношении гликемического контроля (снижение HbA1c), но и по широкому спектру лабораторных показателей, отражающих патогенетические механизмы развития осложнений диабета. Достижение лучшего гликемического контроля с помощью НПИИ ассоциировано со снижением уровня ключевых медиаторов системного воспаления (IL-6, СРБ), маркера эндотоксинемии (ЛСБ), профибротического фактора (ТФР- β 1) и фактора патологического ангиогенеза и сосудистой проницаемости (VEGF). Важным клиническим подтверждением этого позитивного влияния является значимое снижение микроальбуминурии – раннего маркера диабетической нефропатии и микроангиопатии в целом.

Эти эффекты, вероятно, опосредованы фундаментальным преимуществом НПИИ – способностью за счет программируемых базальных скоростей и точных болюсов обеспечивать более стабильный гликемический профиль, имитирующий физиологическую секрецию инсулина, и снижать гликемическую вариабельность (ГВ).

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что осцилляции глюкозы индуцируют больший окислительный стресс и провоспалительный ответ в эндотелиальных клетках и моноцитах, чем стабильная гипергликемия [351, 88]. Именно окислительный стресс и хроническое низкоинтенсивное воспаление лежат в основе эндотелиальной дисфункции, активации профибротических процессов и развития микро- и макрососудистых осложнений [49, 222].

Снижение провоспалительных цитокинов (IL-6, СРБ) при НПИИ указывает на уменьшение системного воспалительного тонуса. Особенно значимо снижение ЛСБ, связывающего ЛПС. Эндотоксинемия рассматривается как важное звено патогенеза хронического воспаления и инсулинорезистентности при диабете [51, 451, 215]. Полученные данные позволяют предположить, что улучшение гликемического контроля при НПИИ может положительно влиять на состояние кишечного барьера и/или микробиоту, снижая поступление ЛПС в системный кровоток.

Значимое снижение ТФР- β 1 при НПИИ имеет важное значение для прогноза риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии и ретинопатии, так как ТФР- β 1 является центральным медиатором фиброгенеза в почках и сетчатке [197, 260]. Корреляция этого снижения с более низкой частотой нефропатии и уровнем МАУ в группе НПИИ подтверждает клиническую релевантность данного лабораторного маркера.

Снижение VEGF, ключевого фактора патологического ангиогенеза при пролиферативной ретинопатии и повышения сосудистой проницаемости [395, 348], в сочетании со снижением МАУ, также указывает на потенциальное преимущество НПИИ в защите микроциркуляторного русла.

4.5 Состояние вазоактивных факторов у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Эндотелиальная дисфункция занимает центральное место в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета первого типа. Это интегральное понятие объединяет нарушения регуляторных функций эндотелия: контроль сосудистого тонуса, гемостаза, воспалительных реакций и клеточной пролиферации [142]. Здоровый эндотелий поддерживает баланс между вазоконстрикторными агентами (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан А2) и вазодилатирующими факторами (оксид азота, простациклин) [438]. Хроническая гипергликемия запускает несколько патохимических путей повреждения: усиленное образование конечных продуктов гликирования, активацию протеинкиназы С, увеличение потока через полиоловый и гексозаминовый пути, митохондриальную гипергенерацию активных форм кислорода [170].

Активные формы кислорода непосредственно повреждают эндотелиальные клетки и снижают биодоступность оксида азота (ключевого вазодилататора) за счет его инактивации супероксид-анионом [160]. Параллельно активируются провоспалительные транскрипционные факторы NF-κB, усиливается экспрессия адгезивных молекул и хемокинов, формируется хроническое субклиническое воспаление сосудистой стенки [184].

Особый интерес представляют изменения специфических вазоактивных молекул: эндотелина-1, ангиотензина-2, эндотелиальной NO-синтазы, сосудистого эндотелиального фактора роста А, ингибитора активатора плазминогена-1 и трансформирующего фактора роста бета. Перечисленные молекулы регулируют сосудистый гомеостаз, ангиогенез, фибринолиз и фиброгенез [387, 430].

У пациентов с сахарным диабетом первого типа выявлено достоверное повышение концентрации эндотелина-1 (мощного вазоконстриктора и митогена). Медианный уровень составил 34,3 [27,5; 39,9] пкг/мл против 26,4 [21,3; 34,1] в контрольной группе ($p < 0,001$) (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Показатели вазоактивных молекул у пациентов с СД1 и группы контроля

Показатель	СД1 (n=110)	Контроль (n=105)	Р
Эндотелин-1, пкг/мл	34,3 [27,5; 39,9]	26,4 [21,3; 34,1]	<0,001*
Ангиотензин-2, пкг/мл	134,0 [84,0; 204,0]	103,7 [37,0; 166,6]	0,002*
eNOS, нг/мл	0,0 [0,0; 0,2]	0,05 [0,01; 0,1]	0,457
VEGFA, пкг/мл	11,0 [4,5; 55,0]	6,07 [3,99; 13,26]	0,246
РАI-1, нг/мл	4,48 [1,53; 8,6]	4,66 [1,99; 14,4]	0,287
ТФР-β, нг/мл	2,1 [1,5; 3,15]	2,79 [0,17; 11,1]	0,801

Примечание: * - результаты достоверны при $p < 0,05$

Показатель вырос примерно на 30% по сравнению с контрольной группой. Гипергликемия запускает экспрессию гена *pro-ET-1* несколькими путями: через активацию РКС-β и ядерного фактора-каппа В, а также через образование конечных продуктов гликирования (AGEs), которые связываются со своими рецепторами (RAGE) на поверхности эндотелиальных клеток [355].

Параллельно снижается активность эндотелина-превращающего фермента, что замедляет клиренс ЭТ-1 [73]. У пациентов с СД1 повышенный уровень ЭТ-1 коррелирует с микроальбуминурией, ретинальной ишемией и артериальной жесткостью, служа независимым предиктором прогрессирования микроангиопатий [169]. ЭТ-1 вызывает вазоспазм и индуцирует экспрессию

молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1), запуская моноцитарную инфильтрацию сосудистой стенки – ключевой этап атерогенеза [211].

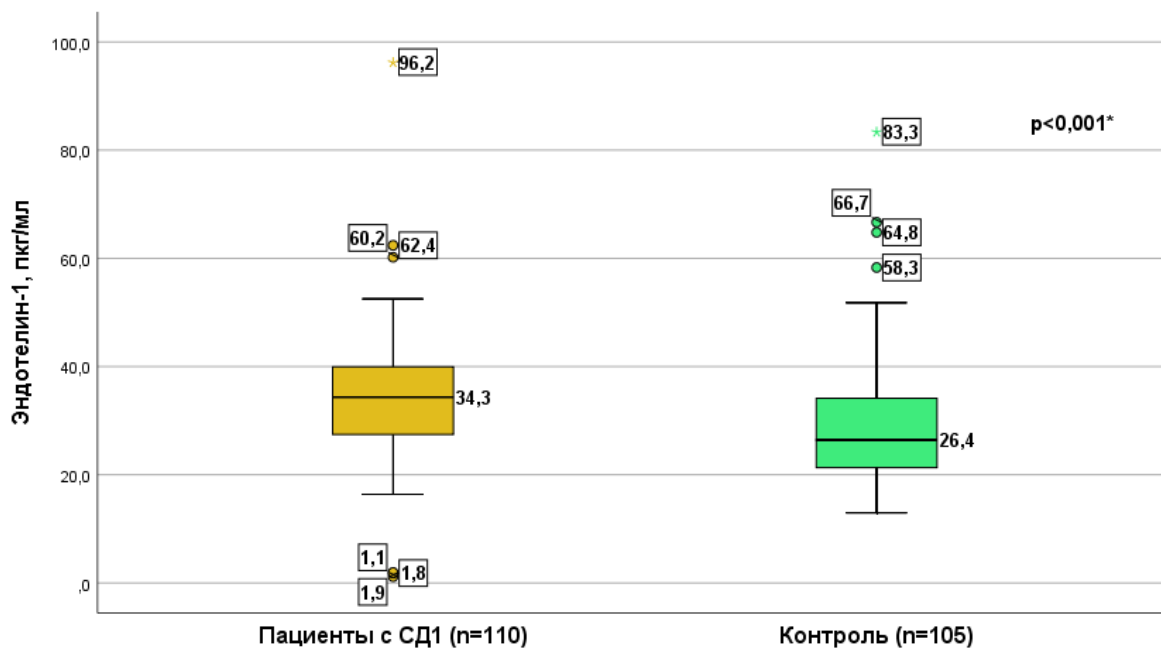


Рисунок 4.5.1 – Уровень эндотелина-1 в плазме пациентов с СД1 и группы контроля

Концентрация ANG2, центрального эффектора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оказалась значимо выше в группе СД1. Медианное значение достигло 134,0 [84,0; 204,0] пкг/мл против 103,7 [37,0; 166,6] пкг/мл в контроле ($p=0,002$), что соответствует увеличению примерно на 29% (рисунок 4.5.2).

Ангиотензин II образуется из ангиотензина-I под действием ангиотензин-превращающего фермента и реализует эффекты преимущественно через рецепторы AT1R [87]. ANG2 не только проявляет функции вазопрессорной молекулы, но также стимулирует NADPH-оксидазу эндотелия и гладкомышечных клеток, далее генерируемый супероксид-анион инактивирует NO и способствует образованию высокотоксичного пероксинитрита [295], формируя порочный круг оксидативного стресса. ANG2 индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток

сетчатки и почечных подоцитов через активацию каспаз, что напрямую связано с патогенезом диабетической ретинопатии и нефропатии [455].

Также ANG2 усиливает экспрессию ТФР- β и PAI-1, что в последствии может приводить к ускорению развития фиброзных изменений и тромботических осложнений [172]. Полученные результаты подтверждают патогенетическую обоснованность назначения блокаторов РААС (ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина) пациентам с СД1 для нефропротекции и улучшения системной эндотелиальной функции [292].

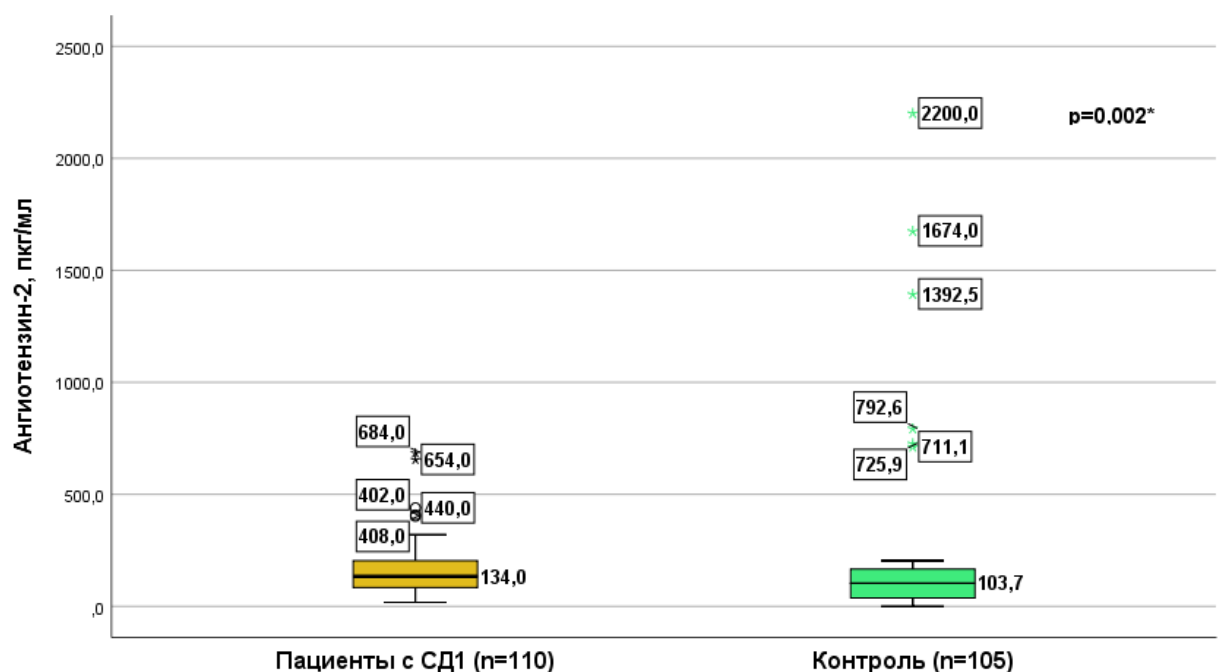


Рисунок 4.5.2 – Уровень ангиотензина-2 в плазме пациентов с СД1 и группы контроля

В группе пациентов с СД1 была обнаружена сильная отрицательная корреляция между уровнями эндотелина-1 и eNOS ($\rho=-0,975$; $p<0,001$) (таблица 4.7). Это указывает на то, что повышение концентрации вазоконстриктора ЭТ-1 тесно ассоциировано со снижением уровня ключевого фермента синтеза вазодилатора NO. Статистически значимых корреляций между другими исследованными маркерами (включая ангиотензин-2, VEGFA, PAI-1 и ТФР- β)

выявлено не было. Сильная обратная связь между ЭТ-1 и eNOS указывает на глубокую интеграцию и взаимное подавление вазоконстрикторных и вазодилатирующих механизмов при СД1. Данный феномен имеет многоуровневое патофизиологическое объяснение:

1) Связывание ЭТ-1 с рецептором ETA на эндотелиоцитах активирует Gq-белок, что ведет к фосфорилированию eNOS по ингибиторному сайту Thr495 протеинкиназой C и Rho-киназой, снижая ее активность [78]. Одновременно активируется NADPH-оксидаза, генерирующая супероксид, который реагирует с NO, снижая его биодоступность [262].

2) Хроническая гипергликемия индуцирует эпигенетические изменения: гиперметилирование промотора гена eNOS (NOS3) и гипометилирование гена EDN1 (кодирующего ЭТ-1), что подтверждено исследованиями на моноцитах пациентов с диабетом [365].

3) NO, продуцируемый eNOS, в физиологических условиях подавляет экспрессию гена pro-ET-1 через цГМФ-зависимую активацию протеинкиназы G и ингибирование NF-κB [242]. При дефиците NO, вызванном оксидативным стрессом и/или снижением активности eNOS, этот тормозной механизм ослабевает, приводя к усиленной продукции ЭТ-1.

Таблица 4.7 – Корреляционные связи между изучаемыми маркерами в группе пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

	ЭТ-1, пкг/мл	ANG2, пкг/мл	eNOS, нг/мл	VEGFA, пкг/мл	PAI-1, нг/мл	ТФР-β, нг/мл
ЭТ-1, пкг/мл	-	-0,072	-0,975*	-0,021	-0,104	0,256
ANG2, пкг/мл	-0,072	-	0,226	0,028	0,099	-0,173

Продолжение таблицы 4.7

eNOS, нг/мл	-0,975*	0,226	-	0,228	0,051	-0,300
VEGFA, пкг/мл	-0,021	0,028	0,228	-	0,345	0,210
РАI-1, нг/мл	-0,104	0,099	0,051	0,345	-	0,136
ТФР- β , нг/мл	0,256	-0,173	-0,300	0,210	0,136	-

Примечание: * - результаты достоверны при $p < 0,05$;

Обнаруженная корреляция свидетельствует о почти полной взаимозависимости этих маркеров в условиях СД1. Это согласуется с концепцией "вазоконстрикторного переключения" эндотелия при диабете, когда дисфункциональный эндотелий приобретает свойства, противоположные физиологическим [442]. Клинически это проявляется парадоксальной вазоконстрикцией в ответ на стимулы, вызывающие в норме вазодилатацию (например, ацетилхолин), что является диагностическим признаком ЭД.

ГЛАВА 5

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

5.1 Влияние полиморфизма Arg25Pro гена ТФР- β на клинико-лабораторные проявления сахарного диабета 1-го типа

Трансформирующий фактор роста бета играет центральную роль в регуляции иммунных процессов, контроле воспаления, клеточной дифференцировке и репарации тканей [431]. Широкая представленность рецепторов ТФР- β (типов I и II) практически на всех клетках человеческого организма подчеркивает фундаментальное значение этого цитокина в поддержании гомеостаза и метаболической регуляции [198].

Экспериментальные данные свидетельствуют о протективной роли ТФР- β при СД1: его сверхэкспрессия в клетках поджелудочной железы способна подавлять развитие заболевания на животных моделях, вероятно, за счет индукции толерогенных Т-клеточных ответов, препятствующих аутоиммунной деструкции [481, 396]. При этом нарушение передачи сигнала ТФР- β в регуляторных Т-клетках (Treg) не оказывает прямого влияния на патогенез, тогда как подавление экспрессии ТФР- β рецептора II типа (T β RII) в эффекторных Т-клетках может провоцировать развитие диабета [212]. СД1 ассоциирован с высоким риском тяжелых микрососудистых (ретинопатия, нефропатия) и макрососудистых осложнений (кардиомиопатия, атеросклероз), в патогенезе которых ТФР- β также принимает активное участие, модулируя воспаление в сосудистой стенке и оказывая в определенных контекстах антиатеросклеротическое действие [64, 10]. Нарушения функционирования сигналинга, потенциально связанные с

генетическими вариациями, могут влиять на индивидуальную предрасположенность к сердечно-сосудистым событиям у данной категории пациентов, что особенно актуально в свете высокой сердечно-сосудистой смертности при СД1 [64].

Вариабельность эффектов ТФР- β на клетки-мишени определяется не только генетическим полиморфизмом, но и факторами микросреды, такими как уровень липополисахарида грамотрицательных бактерий в системном кровотоке, способного изменять взаимодействие ТФР- β с его рецепторным комплексом [431]. Повышенные концентрации ЛПС, характерные для СД1, могут потенцировать активацию ТФР- β рецептора 1 типа (ТФРBR1), способствовать поляризации макрофагов в провоспалительный M1-фенотип, стимулировать экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1, тем самым увеличивая риск атерогенеза и тромботических осложнений [8].

Настоящее исследование, включившее 75 пациентов с СД1, было направлено на комплексную оценку взаимосвязи варианта полиморфизма Arg25Pro гена ТФР- β с широким спектром лабораторных маркеров, отражающих состояние воспаления, целостность кишечного барьера, активность липополисахарид-связывающих систем, эндотелиальную функцию, гликемический контроль и липидный обмен. Генотипирование выявило три группы пациентов: с гомозиготным генотипом AA (n=21), гомозиготным генотипом PP (n=24) и гетерозиготным генотипом AP (n=30).

У пациентов с генотипом AA уровень зонулина в плазме крови был достоверно выше (Me [Q1; Q3]: 229,0 [177,0; 289,5] нг/мл, чем у носителей генотипа PP (157,0 [134,0; 184,5] нг/мл; $p_{1-2}=0,011$) (таблица 5.1), что является одним из наиболее выраженных отличий, отражающих состояние кишечной проницаемости, опосредуемой зонулином, регулирующим плотные контакты между энтероцитами.

Таблица 5.1 – Сравнение исследуемых показателей у пациентов с СД1 и различными вариантами полиморфизма Arg25Pro гена ТФР-β.

Показатель		ТФР-β			p
		Генотип AA (n = 21)	Генотип PP (n = 24)	Генотип AP (n = 30)	
Возраст, полных лет		30,0 [22,0; 44,0]	37,5 [28,0; 50,5]	34,5 [26,0; 47,0]	0,362
Пол	Муж, абс. (%)	12 (57,1)	12 (50,0)	13 (43,3)	0,622
	Жен, абс. (%)	9 (42,9)	12 (50,0)	17 (56,7)	
ИМТ, кг/м ²		25,1 [22,3; 27,3]	22,9 [20,4; 25,1]	22,8 [20,5; 25,0]	0,129
Стаж заболевания, полных лет		6,5 [2,0; 14,0]	13,5 [4,5; 24,0]	11,0 [5,0; 17,0]	0,259
СРБ, мг/л		0,86 [0,6; 2,68]	0,96 [0,61; 2,17]	0,8 [0,43; 1,78]	0,838
ТФР-β, нг/мл		2,62 [0,9; 3,68]	1,88 [0,9; 2,55]	1,95 [1,5; 2,7]	0,584
ЛСБ, мг/л		3,69 [2,42; 5,64]	5,99 [5,31; 7,48]	6,19 [5,19; 11,1]	0,011* p ₁₋₃ =0,001*
ВРІ, пг/мл		57,0 [56,0; 58,0]	57,0 [56,0; 140,0]	57,0 [56,0; 137,5]	0,998
sCD14, пг/мл		46,8 [9,0; 57,2]	8,5 [4,25; 9,85]	10,4 [8,6; 10,7]	0,027* p ₁₋₂ =0,027*

Продолжение таблицы 5.1

ЭТ-1, пкг/мл	43,7 [36,6; 46,8]	32,2 [26,7; 37,8]	31,7 [25,3; 39,8]	0,006* $p_{1-2}=0,01^*$ $p_{1-3}=0,012^*$
ANG2, пкг/мл	102,3 [52,0; 230,0]	156,0 [111,5; 229,0]	155,0 [72,5; 194,4]	0,415
Зонулин, нг/мл	229,0 [177,0; 289,5]	157,0 [134,0; 184,5]	174,2 [153,0; 220,0]	0,014* $p_{1-2}=0,011^*$
Холестерин, ммоль/л	4,5 [3,9; 5,7]	5,6 [4,79; 6,15]	4,9 [4,1; 5,3]	0,02* $p_{1-2}=0,048^*$ $p_{2-3}=0,042^*$
ЛПНП, ммоль/л	2,89 [2,39; 3,44]	3,05 [2,21; 3,4]	2,57 [1,89; 2,94]	0,007* $p_{2-3}=0,012^*$
ЛПВП, ммоль/л	1,24 [1,09; 1,58]	1,51 [1,24; 1,75]	1,42 [1,05; 1,79]	0,424
ТГ, ммоль/л	1,19 [0,78; 1,7]	1,06 [0,68; 2,39]	1,03 [0,71; 1,49]	0,743

Примечание: * - результаты достоверны при $p < 0,05$

Данная находка может свидетельствовать о наличии более выраженного нарушение целостности энтероцитарного барьера у лиц с АА-вариантом полиморфизма, что, по данным литературы, является установленным фактором при СД1 [302] и создает условия для транслокации бактериальных продуктов, прежде всего липополисахарида, в системный кровоток [202].

В литературе подчеркивается роль ТФР- β в поддержании барьерной функции кишечника: он способен предотвращать вызванное ФНО- α увеличение проницаемости и дисрегуляцию белков плотных контактов (таких как ZO-1 и окклюдин) [461]. Обнаруженные различия в уровне зонулина в зависимости от генотипа предполагают, что полиморфизм Arg25Pro может влиять на эффективность ТФР- β -опосредованной защиты кишечного эпителия.

Транслокация ЛПС активирует сложную систему его связывания и транспорта в организме. Ключевым компонентом этой системы является липополисахарид-связывающий белок. В нашем исследовании уровень ЛСБ оказался наиболее низким именно у пациентов с генотипом AA (3,69 [2,42;5,64] мг/л) по сравнению с группой AP (6,19 [5,19; 11,1] мг/л; $p_{1-3}=0,001$). Одновременно с этим у носителей AA-генотипа был зафиксирован значительно более высокий уровень растворимого рецептора sCD14 (46,8 [9,0; 57,2] пг/мл) по сравнению с группой PP (8,5 [4,25; 9,85] пг/мл; $p_{1-2}=0,027$).

sCD14 является важным ко-рецептором, облегчающим передачу сигнала ЛПС через Toll-подобный рецептор 4 типа на клетках, не экспрессирующих мембранный CD14, включая эндотелиоциты [301, 344]. Комплекс ЛПС-ЛСБ передает ЛПС на мембранный CD14 миелоидных клеток или на sCD14, который затем доставляет ЛПС к TLR4 на других типах клеток [344]. Обнаруженная диссоциация – низкий ЛСБ при высоком sCD14 у группы AA – может отражать специфику ответа на повышенную транслокацию ЛПС вследствие высокой кишечной проницаемости (высокий зонулин). По нашему мнению, может иметь место повышенное потребление ЛСБ для связывания избыточного ЛПС, что приводит к снижению его циркулирующего уровня, и одновременно происходит активация продукции sCD14, который берет на себя роль основного переносчика ЛПС к клеткам-мишеням, в частности, к эндотелиальным клеткам сосудов [344]. В нашем предыдущем исследовании мы уже регистрировали дисбаланс системы связывания ЛПС при СД1 и парадоксальное отсутствие ожидаемых корреляций между маркерами воспаления и ЛСБ, что может быть следствием длительного воздействия гипергликемии на белки-переносчики ЛПС [469].

Также ЛПС, воздействуя на эндотелиальные клетки через sCD14, является сильным индуктором эндотелиальной дисфункции. В нашем исследовании эндотелин-1 оказался достоверно повышен у пациентов с генотипом AA (43,7 [36,6; 46,8] пкг/мл) относительно группы PP (32,2 [26,7; 37,8] пкг/мл; $p_{1-2}=0,01$) и группы AP (31,7 [25,3; 39,8] пкг/мл; $p_{1-3}=0,012$), что прямо указывает на более выраженное

повреждение эндотелия у носителей AA-варианта. Эндотелиальная дисфункция занимает центральное место в патогенезе сосудистых осложнений диабета, включая атеросклероз, так у пациентов с генотипом AA выявленные изменения (высокая кишечная проницаемость с повышением зонулина, низкий уровень ЛСБ, высокий уровень sCD14 и эндотелина-1) формируют специфический патогенетический контур. Транслокация ЛПС усиливается из-за нарушенного барьера при недостаточном связывании липополисахарид-связывающим белком; это активирует эндотелиальные клетки преимущественно через sCD14/TLR4-зависимый путь, усиливает продукцию вазоконстрикторных и провоспалительных медиаторов (в частности, эндотелина-1) и способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции [344, 448].

Анализ показателей липидного обмена также выявил значимые различия, ассоциированные с генотипом Arg25Pro. Наиболее неблагоприятный липидный профиль был характерен для группы пациентов с гомозиготным генотипом PP. У них регистрировался самый высокий уровень общего холестерина (5,6 [4,79; 6,15] ммоль/л) по сравнению с группой AA (4,5 [3,9; 5,7] ммоль/л; $p_{1-2}=0,048$) и группой AP (4,9 [4,1; 5,3] ммоль/л; $p_{2-3}=0,042$). Кроме того, уровень липопротеинов низкой плотности, ключевого атерогенного фактора, был достоверно выше в группе PP (3,05 [2,21; 3,4] ммоль/л) по сравнению с группой AP (2,57 [1,89; 2,94] ммоль/л; $p_{2-3}=0,012$). Это указывает на повышенный базовый кардиоваскулярный риск у пациентов с PP-генотипом, обусловленный дислипидемией. На данный момент взаимосвязь между полиморфизмом гена TFR- β 1 и липидным обменом изучена недостаточно, однако полученные данные подчеркивают важность учета генетического фактора при оценке риска дислипидемии у больных СД1.

Уровни других исследуемых параметров, таких как С-реактивный белок, бактерицидный белок повышенной проницаемости, ангиотензин-2, липопротеины высокой плотности, триглицериды, а также возраст, пол, ИМТ и стаж заболевания, не продемонстрировали статистически значимых различий между группами с разными генотипами Arg25Pro ($p>0,05$). Сходные концентрации СРБ при разных

генотипах указывают на то, что исследуемый полиморфизм затрагивает специфические патогенетические механизмы (эндотелиальную функцию, кишечную проницаемость, ЛПС-транспорт), но не общую системную воспалительную активность в данной когорте пациентов с СД1. Отсутствие межгрупповых различий по уровню циркулирующего ТФР- β может означать, что эффект полиморфизма Arg25Pro реализуется не через изменение количества белка, а через модификацию его функциональной активности или особенности взаимодействия с рецепторами в условиях многофакторного патогенеза СД1.

Наши результаты указывают на существенное влияние полиморфизма Arg25Pro гена ТФР- β 1 на ключевые патогенетические звенья сахарного диабета 1-го типа. У носителей гомозиготного генотипа AA обнаружены признаки повышенной кишечной проницаемости, дисрегуляции системы транспорта липополисахарида и более выраженная эндотелиальная дисфункция. Совокупность этих изменений формирует специфический рискованный профиль, при котором нарушение кишечного барьера и последующая активация эндотелия через sCD14/TLR4-путь могут выступать в роли основных драйверов сосудистых осложнений. У пациентов с гомозиготным генотипом PP зарегистрированы менее выраженные изменения со стороны кишечно-эндотелиальной оси, однако у них зафиксированы значительно более высокие показатели атерогенной дислипидемии, что указывает на иной механизм повышенного кардиоваскулярного риска.

Таким образом раннее генотипирование полиморфизма Arg25Pro гена ТФР- β 1 позволит идентифицировать пациентов с AA-генотипом как группу высокого риска по развитию эндотелиальной дисфункции и связанных с ней осложнений, что создает возможность для раннего начала превентивных мероприятий.

Наиболее эффективной стратегией для носителей AA генотипа потенциально может служить укрепление кишечного барьера с использованием пробиотических препаратов и пребиотиков, контроль уровня эндотоксемии и применение препаратов с эндотелий-протективным действием.

У пациентов с РР-генотипом профилактические усилия необходимо сосредоточить на строгом контроле липидного профиля посредством диетотерапии и раннего назначения гиполипидемических препаратов (таких как статины и эзетимиб).

Внедрение учета генетического варианта Arg25Pro гена ТФР-β1 создаст основу для дифференцированного подхода к персонализированной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1-го типа и позволит оптимизировать вмешательства в зависимости от преобладающего патогенетического механизма. Внедрение данного подхода в клиническую практику должно повысить эффективность превентивных программ и снизить частоту и тяжесть поздних осложнений СД1.

5.2 Особенности влияния полиморфизма Asp229Gly гена TLR4 на маркеры сосудистых изменений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Толл-подобный рецептор 4 типа - ключевой компонент врожденного иммунитета, распознающий липополисахарид грамотрицательных бактерий. Его активация запускает провоспалительные каскады через ядерный фактор транскрипции NF-κB, участвующие в патогенезе сосудистых нарушений [238, 421]. Экспрессия TLR4 повышается при гипергликемии в эндотелиальных клетках сетчатки, клетках Лейдига и моноцитах периферической крови [447, 229, 116, 91]. Полиморфизм Asp229Gly (rs4986790) гена TLR4 может модулировать функциональную активность рецептора. Однако данные о его влиянии на маркеры сосудистого повреждения при СД1 крайне ограничены [8, 373].

В исследуемой когорте пациентов с СД1 (n=100) были выделены три группы в зависимости от генотипа полиморфизма Asp229Gly гена TLR4: группа AA (n=36), группа GG (n=40) и группа AG (n=24). Сравнительный анализ выявил

статистически значимые различия ($p < 0,05$) в профиле лабораторных маркеров и распространенности осложнений между этими группами.

У пациентов с генотипом AA выявлен неблагоприятный профиль риска развития ангиопатий, в первую очередь ретинопатии. Для этой группы характерен значимо более высокий уровень VEGF-A (15,7 пг/мл [9,3; 22,0]) по сравнению с группами GG (4,8 пг/мл [3,8; 8,1], $p=0,039$) и AG (6,2 пг/мл [3,2; 9,68], $p=0,044$). VEGF-A является ключевым медиатором ангиогенеза и играет центральную роль в патогенезе диабетической ретинопатии [25]. Дополняет этот риск худший гликемический контроль, о чем свидетельствует значимо более высокий уровень HbA1c (11,8% [9,41; 12,7]) по сравнению с группами GG (8,45% [6,7; 9,2], $p=0,004$) и AG (7,7% [7,6; 8,1], $p < 0,001$). Хроническая гипергликемия является основным драйвером сосудистых осложнений диабета [269].

Кроме того, у носителей генотипа AA зафиксирован значимо более низкий уровень липопротеинов высокой плотности (1,05 ммоль/л [1,03; 1,21]) по сравнению с группами GG (1,37 ммоль/л [1,16; 1,71], $p=0,004$) и AG (1,71 ммоль/л [1,23; 3,02], $p < 0,001$), что усугубляет эндотелиальную дисфункцию. Парадоксальным является факт, что, несмотря на худший гликемический контроль и описанный ангиопатический профиль, частота нефропатии (44,4% против 90,0%, $p=0,008$) и полинейропатии (44,4% против 80,0%, $p=0,049$) в группе AA была значимо ниже, чем в группе GG, а также ниже по сравнению с группой AG (83,3%, $p=0,049$ для нефропатии и полинейропатии). Частота ретинопатии между группами достоверно не различалась.

Пациенты с генотипом GG демонстрировали профиль риска, ассоциированный преимущественно с атеротромботическими осложнениями. Для них характерен значимо более высокий уровень атерогенных липидов: общего холестерина (5,7 ммоль/л [4,4; 6,3] против 4,5 ммоль/л [3,9; 5,0] в группе AA, $p=0,004$) и липопротеинов низкой плотности (3,51 ммоль/л [2,5; 3,8] против 2,89 ммоль/л [2,14; 3,05] в группе AA, $p=0,031$). Также у них выявлен значимо более

высокий уровень PAI-1 (2,36 нг/мл [1,5; 20,9]) по сравнению с группой AG (1,33 нг/мл [1,26; 1,4], $p=0,002$).

PAI-1 является основным ингибитором фибринолиза, и его повышенный уровень ассоциирован с повышенным риском тромбозов и сердечно-сосудистых событий [226]. Клиническим подтверждением этого риска служит значимо более высокая частота ангиопатии нижних конечностей в группе GG (50,0%) по сравнению с группой AG (0,0%, $p=0,011$).

Кроме того, в группе GG зафиксирована наиболее высокая частота нефропатии (90,0%) и полинейропатии (80,0%), значимо превышающая таковую в группе AA. Данные согласуются с концепцией протективного влияния аллеля G в отношении некоторых микрососудистых осложнений, предложенной Воропаем А.А. и соавт. [9], хотя в нашем исследовании это касалось сравнения с группой AA по нефро/нейропатии.

Наиболее яркой особенностью группы с гетерозиготным генотипом AG являлся резко повышенный уровень микроальбуминурии (77,1 мг/моль [16,3; 396,0]), который значимо превышал показатели в группе AA (16,8 мг/моль [10,0; 30,1], $p=0,047$) и группе GG (14,0 мг/моль [10,1; 16,1], $p=0,003$) (таблица 5.2), что может свидетельствовать о более выраженном почечном поражении у данного генотипа.

Таблица 5.2 – Сравнение исследуемых показателей у пациентов с СД1 и различными вариантами полиморфизма Asp229Gly гена TLR4

Показатель	TLR4			p
	Генотип AA (n = 36)	Генотип GG (n = 40)	Генотип AG (n = 24)	
Возраст, полных лет	29,0 [22,0; 35,0]	39,0 [21,0; 50,0]	24,5 [21,0; 28,0]	0,184

Продолжение таблицы 5.2

Пол	Муж, абс. (%)	20 (55,6)	20 (50,0)	8 (33,3)	0,478
	Жен, абс. (%)	16 (44,4)	20 (50,0)	16 (66,7)	
ИМТ, кг/м ²		22,4 [21,6; 25,9]	24,9 [23,0; 25,6]	26,7 [20,9; 32,4]	0,487
Стаж заболевания, полных лет		5,5 [1,0; 8,0]	14,0 [6,0; 23,0]	13,5 [5,0; 17,0]	0,077
СРБ, мг/л		1,14 [0,22; 3,5]	0,86 [0,21; 1,29]	0,68 [0,56; 1,51]	0,563
ТФР-β, нг/мл		2,7 [2,55; 4,05]	1,95 [0,9; 3,3]	2,55 [0,9; 3,0]	0,128
ЭТ-1, пкг/мл		46,8 [39,0; 52,5]	39,3 [36,7; 43,8]	46,5 [30,4; 60,2]	0,114
VEGF-A, пг/мл		15,7 [9,3; 22,0]	4,8 [3,8; 8,1]	6,2 [3,2; 9,68]	0,039* p ₁₋₂ =0,039* p ₁₋₃ =0,044*
РАІ-1, нг/мл		2,13 [1,3; 12,6]	2,36 [1,5; 20,9]	1,33 [1,26; 1,4]	0,025* p ₂₋₃ =0,002*
HbA1c, %		11,8 [9,41; 12,7]	8,45 [6,7; 9,2]	7,7 [7,6; 8,1]	<0,001* p ₁₋₂ =0,004* p ₁₋₃ <0,001*
ANG2, пкг/мл		90,0 [52,0; 112,0]	92,6 [74,0; 160,0]	134,0 [21,2; 232,0]	0,692
Зонулин, нг/мл		179,0 [159,0; 265,0]	280,0 [229,0; 394,0]	289,0 [167,0; 290,0]	0,057
Холестерин, ммоль/л		4,5 [3,9; 5,0]	5,7 [4,4; 6,3]	4,9 [3,8; 6,12]	0,046* p ₁₋₂ =0,004*

Продолжение таблицы 5.2

ЛПНП, ммоль/л	2,89 [2,14; 3,05]	3,51 [2,5; 3,8]	2,57 [2,12; 3,13]	0,025* p ₁₋₂ =0,031*
ЛПВП, ммоль/л	1,05 [1,03; 1,21]	1,37 [1,16; 1,71]	1,71 [1,23; 3,02]	<0,001* p ₁₋₂ =0,004* p ₁₋₃ <0,001*
ТГ, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,23]	1,46 [0,9; 1,84]	0,88 [0,74; 1,79]	0,213
Микроальбуминурия, мг/ммоль	16,8 [10,0; 30,1]	14,0 [10,1; 16,1]	77,1 [16,3; 396,0]	0,004* p ₁₋₃ =0,047* p ₂₋₃ =0,003*
Ретинопатия, абс. (%)	28 (77,8)	32 (80,0)	20 (83,3)	0,933
Нефропатия, абс. (%)	16 (44,4)	36 (90,0)	20 (83,3)	0,005* p ₁₋₂ =0,008* p ₁₋₃ =0,049*
Полинейропатия, абс. (%)	16 (44,4)	32 (80,0)	20 (83,3)	0,027* p ₁₋₂ =0,049* p ₁₋₃ =0,049*
Ангиопатия нижних конечностей, абс. (%)	8 (22,2)	10 (50,0)	0 (0,0)	0,008* p ₂₋₃ =0,011*
ИБС, абс. (%)	4 (11,1)	4 (11,1)	0 (0,0)	0,499
АГ, абс. (%)	8 (22,2)	20 (50,0)	12 (50,0)	0,157

Примечание: * - результаты достоверны при p<0,05

Это указывает на особую предрасположенность носителей гетерозиготного генотипа АГ к развитию или быстрому прогрессированию диабетической нефропатии. Примечательно, что это сочетается с наилучшим гликемическим

контролем (низкий HbA1c – 7,7% [7,6; 8,1]) и наиболее благоприятным уровнем ЛПВП (1,71 ммоль/л [1,23; 3,02]) среди всех групп. Уровень PAI-1 в группе AG (1,33 нг/мл [1,26; 1,4]) был значимо ниже, чем в группе GG ($p=0,002$). Также в этой группе отсутствовали случаи ангиопатии нижних конечностей. Однако частота нефропатии (83,3%) и полинейропатии (83,3%) оставалась высокой, значимо превышая таковую в группе AA.

Обсуждение полученных результатов позволяет сделать вывод о выраженной гетерогенности лабораторных и клинических проявлений сосудистых осложнений СД1 в зависимости от генотипа полиморфизма Asp229Gly гена TLR4. Триада признаков у носителей генотипа AA (высокий VEGF-A, высокий HbA1c, низкий ЛПВП) формирует профиль высокого риска развития микроангиопатий, прежде всего ретинопатии, роль VEGF-A в патогенезе которой хорошо установлена [447, 24]. Парадоксально более низкая частота нефропатии и полинейропатии в этой группе требует дальнейшего изучения. Для носителей генотипа GG характерен атерогенный липидный профиль в сочетании с повышенным PAI-1, что создает предпосылки для макрососудистых осложнений и тромбозов [226], что подтверждается высокой частотой ангиопатии нижних конечностей. Наиболее специфической находкой у гетерозигот AG является крайне высокий риск поражения почек, о чем свидетельствует резко повышенная микроальбуминурия, несмотря на лучший гликемический контроль и благоприятные показатели липидного профиля и фибринолиза. Полученные результаты согласуются с данными Воропай А.А. и соавт. [9] о защитных свойствах аллеля G в контексте риска развития микрососудистых осложнений, а также с работой Rudofsky G. и соавт. [373], в которой исследовались различия в ассоциациях полиморфизма TLR4 с нейропатией при СД1 и СД2. Полиморфизм Asp229Gly локализован в эктодомене TLR4, ответственном за связывание ЛПС, где замена аспарагиновой кислоты на глицин (аллель G) способна ослаблять передачу сигнала, что потенциально объясняет менее выраженное провоспалительное состояние у GG.

Полиморфизм Asp229Gly гена TLR4 существенно влияет на профиль лабораторных маркеров сосудистых изменений и частоту осложнений у пациентов с сахарным диабетом первого типа, определяя гетерогенность течения заболевания. Так, по данным нашего исследования, генотип AA был связан с развитием ретинопатии, генотип GG – с атеротромботическими осложнениями и макрососудистыми событиями, генотип AG – с высоким риском поражения почек. Эти ассоциации демонстрируют значимость генетического фактора в формировании индивидуального профиля сосудистых осложнений при данном заболевании.

Раннее генотипирование этого полиморфизма открывает возможности для персонализации профилактических и терапевтических стратегий. Пациентам с генотипом AA показан строгий гликемический контроль в сочетании с ранним офтальмологическим мониторингом. Носители генотипа GG нуждаются в агрессивной коррекции липидного профиля и регулярной оценке состояния системы фибринолиза. При генотипе AG целесообразен тщательный и частый скрининг функции почек с момента постановки диагноза. Персонализированный подход на основе генетического профиля способен улучшить качество и продолжительность жизни пациентов с сахарным диабетом первого типа. Дальнейшие исследования на более крупных когортах позволят подтвердить и углубить понимание выявленных закономерностей.

5.3 Зависимость уровня бактерицидного/повышающего проницаемость белка от варианта полиморфизма гена VEGF-634G/C у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Диабетическая ретинопатия (ДР) занимает второе место (28,9%) по частоте среди осложнений сахарного диабета 1-го типа, приводящим к значительной инвалидизации вследствие высокого риска развития слепоты [11]. Одну из главных

ролей патогенезе ДР играет фактор роста эндотелия сосудов-А, который регулирует проницаемость капилляров сетчатки, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток через активацию митоген-активируемого белка (МАР), индуцирует высвобождение матриксных металлопротеиназ (ММП) и активатора плазминогена урокиназного типа, способствуя деградации базальных мембран и миграции клеток [183]. Несмотря на применение ингибиторов VEGF, часть пациентов (минимальные или "истинные" нон-респондеры) не достигают терапевтического эффекта [298], что обуславливает поиск новых звеньев патогенеза ДР, не связанных непосредственно с самой молекулой VEGF.

В последние годы установлена связь между микроваскулярными осложнениями СД и повышенным уровнем эндотоксина грамотрицательных бактерий [138], который способен активировать провоспалительные пути и VEGF-А [138]. Ответ на ЛПС может происходить как через ЛСБ, так и ВРІ, в первом случае усиливая провоспалительный каскад через толл-подобные рецепторы 4-го типа, и подавляя связывание ЛПС с рецепторами во втором [474]. В дополнение к этому ВРІ также способен напрямую связывать VEGF-А и оказывать антиангиогенное действие в сетчатке [464].

Носители аллеля С полиморфизма VEGF-634G/С имеют повышенный риск ретинопатии при СД2 [350].

Ключевым результатом исследования стало выявление статистически значимых различий в уровне ВРІ в зависимости от генотипа VEGF-634G/С. Данные представлены в таблице 5.3. Пациенты с генотипом GG демонстрировали достоверно более высокую медианную концентрацию ВРІ (136,5 [57,0; 140,0] пг/мл) по сравнению с носителями генотипа СС (56,0 [54,0; 58,5] пг/мл, причем это различие было статистически значимым ($p=0,018$)).

Уровень ВРІ у гетерозигот СG, 56,5 [56,0; 58,0] пг/мл был сопоставим с группой СС и достоверно ниже, чем у GG. Что касается других лабораторных показателей – ЛСБ, СРБ, VEGF-А, sCD14 и HbA1c – статистически значимых

различий между группами с разными генотипами выявлено не было ($p > 0,05$ для всех).

Также не было обнаружено статистически значимых различий в распространенности микрососудистых (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия, ангиопатия нижних конечностей) и макрососудистых (ИБС, АГ) осложнений СД1 между группами GG, CG и CC ($p > 0,05$ для всех).

Таблица 5.3 – Сравнение исследуемых показателей у пациентов с СД1 и различными вариантами полиморфизма VEGF-634G/C

Показатель		VEGF-634G/C			p
		Генотип CC (n=22)	Генотип GG (n=27)	Генотип CG (n=26)	
Возраст, полных лет		37,0 [28,0; 48,0]	34,0 [23,0; 46,0]	34,0 [22,0; 48,0]	0,807
Стаж заболевания, полных лет		12,5 [5,0; 20,0]	9,0 [5,5; 19,0]	7,0 [3,0; 14,0]	0,312
Пол	Муж, абс. (%)	12 (54,5)	14 (51,9)	12 (46,2)	0,836
	Жен, абс. (%)	10 (45,5)	13 (48,1)	14 (53,8)	
ИМТ, кг/м ²		22,4 [19,4; 24,8]	24,0 [21,5; 26,2]	23,9 [21,4; 26,9]	0,208
СРБ, мг/л		1,08 [0,41; 2,8]	0,69 [0,14; 1,32]	0,63 [1,11; 2,61]	0,166
ЛСБ, мг/л		5,88 [5,31; 7,43]	5,88 [5,02; 8,76]	5,42 [4,15; 10,9]	0,933
ВР1, пг/мл		56,0 [54,0; 58,5]	136,5 [57,0; 140,0]	56,5 [56,0; 58,0]	0,020* p ₁₋₂ =0,018*

Продолжение таблицы 5.3

sCD14, пг/мл	10,4 [7,75; 23,4]	9,0 [7,0; 46,8]	10,4 [8,6; 20,2]	0,891
VEGF-A, пг/мл	14,4 [6,8; 32,5]	22,0 [7,7; 65,3]	7,25 [4,7; 24,85]	0,277
HbA1c, %	8,05 [7,5; 11,2]	8,75 [6,9; 9,9]	8,65 [7,36; 12,3]	0,611
Ретинопатия, абс. (%)	18 (81,8)	20 (74,1)	20 (76,9)	0,811
Нефропатия, абс. (%)	19 (86,4)	21 (77,8)	18 (69,2)	0,368
Полинейропатия, абс. (%)	15 (68,2)	19 (70,4)	20 (76,9)	0,776
Ангиопатия нижних конечностей, абс. (%)	5 (22,7)	11 (40,7)	10 (38,5)	0,370
ИБС, абс. (%)	0 (0,0)	2 (7,4)	2 (7,7)	0,416
АГ, абс. (%)	7 (31,8)	11 (40,7)	9 (34,6)	0,798

Примечание: * - результаты достоверны при $p < 0,05$

Бактерицидный/повышающий проницаемость белок представляет собой катионный антибактериальный гликопротеин, секретируемый преимущественно нейтрофилами в ответ на инфекцию, особенно грамотрицательную, а также фибробластами и эпителиальными клетками [383]. Помимо бактерицидной активности, ВРІ является ключевым нейтрализатором эндотоксина, препятствуя его связыванию с комплексом ЛСБ-TLR4 и запуску провоспалительного каскада [474]. Наиболее релевантной в контексте диабетической ретинопатии является способность ВРІ связывать VEGF-A и ингибировать ангиогенез, выступая в роли эндогенного антиангиогенного фактора [464, 435]. Настоящее исследование впервые показало, что уровень ВРІ в периферической крови пациентов с СД1 зависит от полиморфизма гена VEGF-634G/C. Носители гомозиготного генотипа GG характеризовались достоверно более высоким уровнем ВРІ по сравнению с носителями генотипа CC. Уровень ВРІ у гетерозигот CG занимал промежуточное

положение, но не отличался статистически значимо от группы СС. Этот результат важен для понимания ранее установленной связи аллеля С (VEGF-634G/C) с повышенным риском развития и прогрессирования диабетической ретинопатии [350]. Полученные данные позволяют предположить, что одним из молекулярных механизмов этого повышенного риска у носителей аллеля С (особенно генотипа СС) может быть сниженный уровень ВРІ.

Низкая концентрация ВРІ предполагает ослабленную нейтрализацию ЛПС, что может приводить к усилению ЛПС-индуцированного системного воспаления и опосредованной активации VEGF-A [138], а также сниженный антиангиогенный потенциал из-за меньшего количества ВРІ, доступного для прямого связывания и ингибирования VEGF-A в сетчатке [464, 435], что потенциально облегчает патологический ангиогенез и прогрессирование ДР. Таким образом, генотип GG VEGF-634G/C, ассоциированный с более высоким уровнем ВРІ, можно рассматривать как потенциально "протективный" в отношении влияния VEGF на патогенез ДР. Более высокий ВРІ у этих пациентов может обеспечивать более эффективное подавление как ЛПС-опосредованной активации VEGF, так и прямого ангиогенного действия VEGF-A.

Результаты исследования демонстрируют значимую связь между полиморфизмом гена VEGF-634G/C и уровнем бактерицидного/повышающего проницаемость белка у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Установлено, что носители гомозиготного генотипа GG характеризуются достоверно более высокой концентрацией ВРІ в плазме крови по сравнению с носителями генотипа СС ($p=0,018$). Учитывая способность ВРІ нейтрализовывать эндотоксин и напрямую связывать, и ингибировать VEGF-A – ключевой фактор патогенеза диабетической ретинопатии, – более высокий уровень ВРІ у пациентов с генотипом GG может представлять собой защитный ("протективный") фактор в отношении развития и прогрессирования этого тяжелого осложнения. Выявленный низкий уровень ВРІ у носителей аллеля С (особенно генотипа СС) предлагает возможное молекулярное объяснение повышенного риска ДР, ранее ассоциированного с этим

аллелем в исследованиях на СД2 [350]. Для подтверждения причинно-следственных связей и оценки клинической значимости этих находок необходимы дальнейшие проспективные исследования с большим размером выборки и оценкой динамики осложнений.

5.4 Влияние полиморфизма T330G гена IL-2 на уровень некоторых лабораторных маркеров у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Ключевым звеном патогенеза СД1 выступает дисбаланс иммунной системы, в частности, нарушение функции регуляторных Т-клеток (Treg), ответственных за поддержание периферической толерантности и подавление аутоиммунных реакций. Интерлейкин-2 является критическим цитокином для выживаемости, пролиферации и функциональной активности Treg. Генетические вариации гена IL2, кодирующего этот цитокин, могут влиять на его продукцию и, следовательно, на риск развития и особенности течения СД1 и его осложнений. Особый интерес представляет функциональный полиморфизм T330G (rs2069762) в промоторной области гена IL2, где аллель G ассоциирован с более высокой продукцией IL-2 по сравнению с аллелем T. Хроническое субклиническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), фиброгенез и нарушение кишечного барьера признаны важными компонентами патогенеза диабетических осложнений. Ангиотензин-2 (ключевой эффектор РАС) и трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β , ключевой медиатор фиброза) играют центральную роль в этих процессах [159, 251, 77, 374, 297].

В исследование было включено 90 пациентов с верифицированным диагнозом СД1. Стандартными молекулярно-генетическими методами проводилось генотипирование по полиморфизму T330G гена IL2. Концентрации исследуемых маркеров определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа.

В исследуемой когорте пациентов с СД1 генотип GG полиморфизма T330G обнаружен у 14 человек (15,6%), генотип TT – у 36 человек (40,0%), гетерозиготный вариант TG – у 40 человек (44,4%). Группы, сформированные по генотипам, сравнивались по демографическим и клиническим характеристикам: возрасту, полу, индексу массы тела, длительности заболевания, уровню HbA1c, скорости клубочковой фильтрации. Также учитывались сопутствующие заболевания (ИБС, артериальная гипертензия) и диабетические осложнения (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия, ангиопатия нижних конечностей). Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$ для всех показателей). Исходная сопоставимость групп по перечисленным параметрам снижает вероятность искажения результатов при анализе ассоциаций генотипов с лабораторными маркерами.

Исследование выявило статистически значимую ассоциацию полиморфизма T330G с уровнем ангиотензина-2. Носители гомозиготного генотипа TT демонстрировали достоверно более высокие концентрации ангиотензина-2 в плазме крови по сравнению с носителями генотипа GG. Медиана уровня ангиотензина-2 в группе TT достигала 192,4 [156,0; 240,0] пкг/мл, тогда как в группе GG она составляла лишь 88,0 [72,5; 127,0] пкг/мл – разница превышала двукратную величину (p при попарном сравнении TT против GG = 0,021, таблица 5.4). При проведении межгруппового сравнения по общему критерию Краскела-Уоллиса для сравнения трех групп (GG, TT, TG) различия были статистически значимы ($p = 0,025$).

Таблица 5.4 – Сравнение исследуемых показателей у пациентов с СД1 и различными вариантами полиморфизма T330G гена IL-2

Показатель	IL-2 T330G			p
	Генотип GG (n=14)	Генотип TT (n=36)	Генотип TG (n=40)	
Возраст, лет	31,0 [21,0; 44,0]	38,0 [30,0; 51,0]	34,5 [22,5; 47,5]	0,595

Продолжение таблицы 5.4

Пол	Муж., абс. (%)	6	22	18	0,546
	Жен., абс. (%)	8	14	22	
Стаж заболевания, лет		6,0 [4,0; 13,5]	11,5 [6,0; 34,0]	8,0 [4,0; 19,0]	0,350
СРБ, мг/л		0,54 [0,24; 0,8]	0,83 [0,56; 2,25]	1,23 [0,65; 3,2]	0,295
ЛСБ, мг/л		5,99 [4,73; 9,58]	7,38 [5,99; 11,1]	6,13 [5,53; 11,1]	0,558
ВРІ, пг/мл		56,5 [56,0; 58,0]	136,5 [56,0; 141,0]	56,0 [54,5; 137,0]	0,314
sCD14, пг/мл		10,4 [9,3; 10,5]	10,4 [6,75; 17,6]	7,85 [3,2; 10,4]	0,250
Эндотелин-1, пкг/мл		27,5 [17,3; 32,2]	30,8 [25,5; 36,6]	32,8 [25,6; 41,1]	0,348
Ангиотензин-2, пкг/мл		88,0 [72,5; 127,0]	192,4 [156,0; 240,0]	159,0 [85,0; 258,0]	0,025* p1-2=0,021*
Зонулин, нг/мл		168,0 [159,0; 196,3]	168,0 [135,2; 172,0]	157,0 [130,5; 201,0]	0,631
РАІ-1, нг/мл		1,5 [0,97; 5,21]	6,66 [2,35; 15,0]	5,3 [1,99; 9,7]	0,084
ТФР-бета, нг/мл		2,18 [1,5; 3,08]	2,7 [1,65; 3,75]	1,8 [0,6; 1,95]	0,018* p2-3=0,015*
СКФ, мл/мин		94,0 [89,0; 95,0]	76,0 [66,0; 88,0]	86,0 [70,0; 91,0]	0,268
HbA1c, %		10,6 [8,15; 11,7]	8,3 [7,3; 11,2]	8,25 [6,35; 9,6]	0,281
ИМТ, кг/м ²		22,8 [19,1; 23,9]	22,6 [20,5; 25,0]	24,2 [21,3; 25,9]	0,313
Ретинопатия, абс. (%)		10 (71,4)	26 (72,2)	32 (75,6)	0,824
Нефропатия, абс. (%)		10 (71,4)	32 (88,9)	34 (85,0)	0,555
Полинейропатия, абс. (%)		10 (71,4)	30 (83,3)	30 (75,0)	0,751

Продолжение таблицы 5.4

Ангиопатия нижних конечностей, абс. (%)	4 (28,6)	16 (44,4)	14 (35,0)	0,720
ИБС, абс. (%)	0 (0,0)	2 (5,6)	2 (5,0)	0,822
АГ, абс. (%)	2 (14,3)	12 (33,3)	18 (35,6)	0,333

Примечание: * - результаты достоверны при $p < 0,05$

Уровень ангиотензина-2 у пациентов с гетерозиготным генотипом TG у составил (159,0 [85,0; 258,0] пкг/мл) и занимал промежуточное положение между группами TT и GG, но достоверных отличий от этих групп при межгрупповом сравнении выявлено не было (рисунок 5.4.1). Статистически значимых различий между группами по уровням других изучаемых маркеров эндотелиальной дисфункции и PAC (эндотелина-1 и PAI-1) обнаружено не было ($p > 0,05$), при этом для PAI-1 прослеживалась тенденция к более высоким значениям в группе TT (медиана 6,66 нг/мл) по сравнению с GG (1,5 нг/мл) и TG (5,3 нг/мл), он не достиг статистической значимости ($p = 0,084$).

Вторым значимым результатом стала выявленная ассоциация полиморфизма с уровнем трансформирующего фактора роста- β . Показано, что пациенты с генотипом TT имели статистически значимо более высокие концентрации ТФР- β в плазме по сравнению с пациентами, имеющими гетерозиготный генотип TG (рисунок 5.4.2). Медиана уровня ТФР- β в группе TT составила 2,7 [1,65; 3,75] нг/мл, в то время как в группе TG она была равна 1,8 [0,6; 1,95] нг/мл (p при попарном сравнении TT против TG = 0,015). Общий критерий Краскела-Уоллиса для трех групп также был статистически значим ($p = 0,018$). Уровень ТФР- β в группе GG (2,18 [1,5; 3,08] нг/мл) не отличался достоверно ни от группы TT, ни от группы TG.

Полученные результаты демонстрируют, что полиморфизм T330G гена IL2 ассоциирован с изменением уровней ключевых медиаторов патофизиологических процессов при СД1 – ангиотензина-2 и ТФР- β . Наиболее выраженной была

ассоциация генотипа ТТ (аллель Т, связанный с более низкой продукцией IL-2 [201] с повышенным уровнем ангиотензина-2.

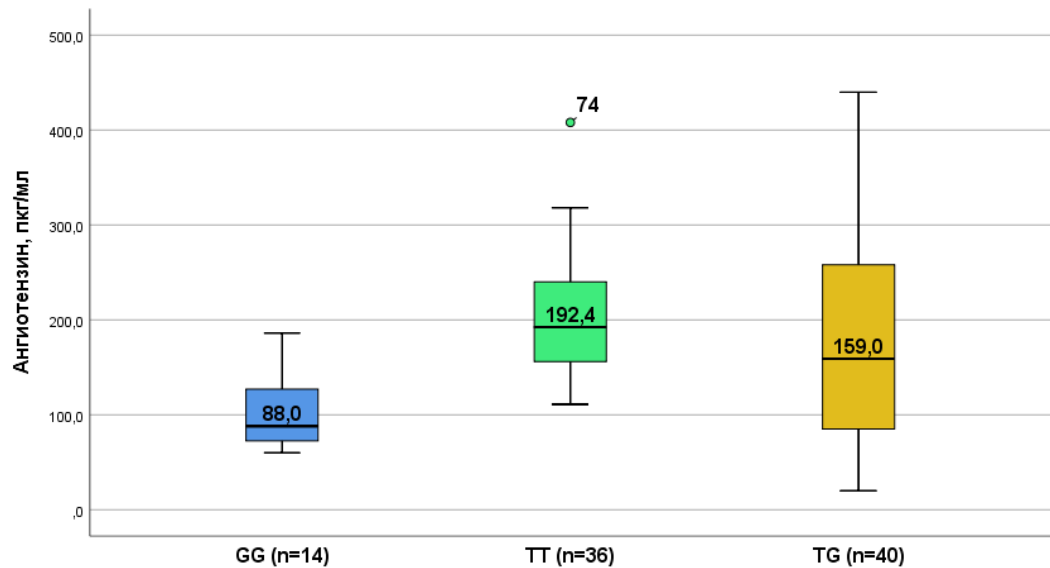


Рисунок 5.4.1 – Уровень Ангиотензина-2 в зависимости от полиморфизма Т330G гена IL-2

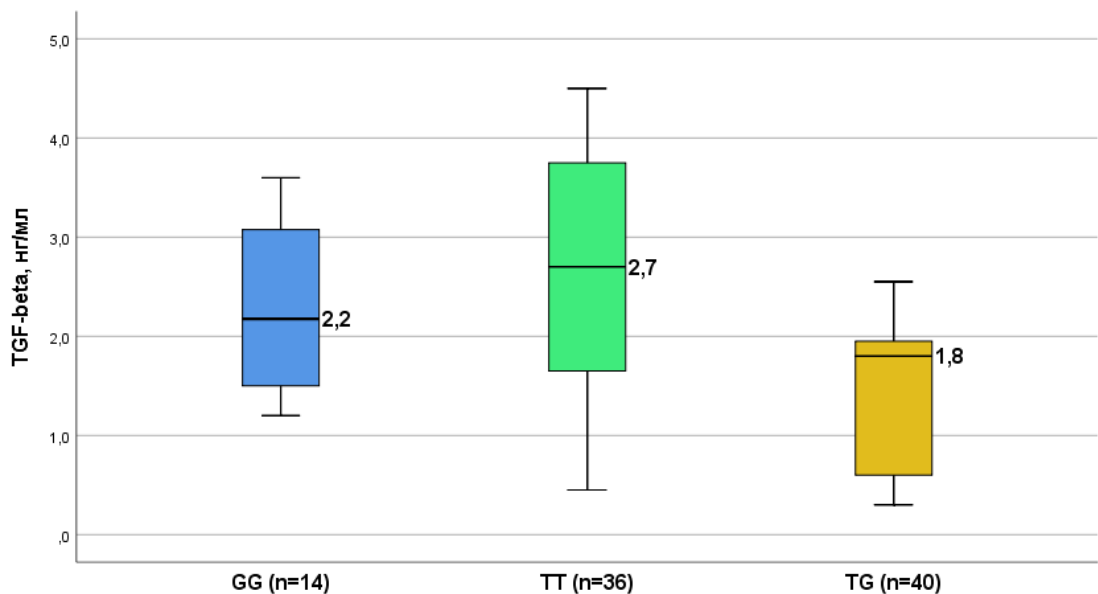


Рисунок 5.4.2 – Уровень ТФР-β в зависимости от полиморфизма Т330G гена IL-2

Ангиотензин-2 является центральным эффектором РАС, обладающим мощным вазоконстрикторным, прооксидантным, протромботическим и профибротическим действием. Он играет ключевую роль в развитии

эндотелиальной дисфункции, воспаления сосудистой стенки и фиброза в органах-мишенях диабета, таких как почки, сердце и сосуды [251, 374]. Повышение его уровня является установленным фактором риска прогрессирования диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагаемый механизм этой ассоциации может быть опосредован влиянием IL-2 на функцию регуляторных T-клеток (Treg). Сниженная продукция IL-2 у носителей аллеля T/генотипа TT [201] приводит к нарушению гомеостаза и супрессорной функции Treg [285, 276]. В свою очередь, Treg обладают способностью подавлять активность PAC.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что Treg могут ингибировать продукцию ангиотензин-превращающего фермента и экспрессию рецепторов AT1R к ангиотензину-2 на эффекторных клетках [247]. Следовательно, генетически детерминированное снижение продукции IL-2 (у носителей TT) может ослаблять супрессорный контроль Treg над PAC, приводя к ее гиперактивации и повышению уровня ангиотензина-2. Это открывает новую перспективу в понимании взаимосвязи между иммунной дисрегуляцией и активацией классических патофизиологических путей при СД1.

Ассоциация генотипа TT с более высоким уровнем ТФР-β по сравнению с гетерозиготами TG также является важным наблюдением. ТФР-β признан ключевым медиатором фиброгенеза при диабетических осложнениях, стимулируя пролиферацию фибробластов и избыточное отложение компонентов внеклеточного матрикса, что лежит в основе гломерулосклероза при нефропатии и интерстициального фиброза в миокарде [77, 297]. Взаимосвязь между IL-2 и ТФР-β сложна и двунаправленна. С одной стороны, ТФР-β необходим для индукции экспрессии FoxP3 и дифференцировки Treg. С другой стороны, IL-2 и ТФР-β могут оказывать взаимно модулирующие, иногда антагонистические эффекты на дифференцировку других субпопуляций T-хелперов (Th1, Th17) и процессы фиброза [95]. Нарушение баланса продукции IL-2, обусловленное полиморфизмом T330G, может влиять на этот тонкий регуляторный баланс, опосредованно приводя к изменению системного уровня ТФР-β. Повышенный уровень ТФР-β у носителей

генотипа TT может отражать сдвиг в сторону усиления профибротических процессов, потенциально увеличивая риск развития фибротических осложнений диабета. Отсутствие значимой разницы между TT и GG по ТФР-β, несмотря на тенденцию к более высоким значениям в TT, требует осторожной интерпретации и, возможно, дальнейшего изучения на более крупных выборках.

Отсутствие ассоциаций полиморфизма с маркерами системного воспаления (СРБ) и кишечной проницаемости/транслокации (зонулин, ЛСБ, VPI, sCD14) свидетельствует о специфичности его влияния на определенные патофизиологические оси (РАС, ТФР-β-опосредованный фиброгенез) при СД1, не затрагивая напрямую общую воспалительную активность или ось "кишечник-иммунная система". Невыявленная связь с HbA1c и частотой осложнений на момент исследования подчеркивает, что влияние этого генетического варианта может проявляться на уровне субклинических патофизиологических сдвигов, предшествующих манифестации клинически значимых осложнений, либо требует более длительного периода наблюдения для своего фенотипического проявления.

ГЛАВА 6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА «ФЭНОКОР» И МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «КРЫМСКАЯ МИНЕРАЛЬНАЯ» У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

6.1 Эффективность применения полифенолов винограда у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Применение концентрата полифенолов винограда исследуется как потенциальная нефармакологическая стратегия коррекции системного воспаления и метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Научное обоснование данной интервенции базируется на установленной роли ХЭА в активации провоспалительных путей патогенеза сосудистых осложнений СД1 [20, 37, 215, 278].

Полифенолы винограда обладают выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Их основной механизм действия связан с ингибированием ядерного фактора каппа-В - ключевого транскрипционного фактора [456], регулирующего синтез провоспалительных цитокинов (таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α)) в ответ на стимуляцию эндотоксином ключевого рецептора врождённого иммунитета TLR4. Кроме того, антиоксидантные свойства полифенолов подавляют перекисное окисление липидов, уменьшая образование мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности - наиболее атерогенных субфракций [60].

Результаты клинического исследования показали выраженное влияние 30-дневного курса концентрата полифенолов винограда на маркеры системного

воспаления и липидного обмена у пациентов с СД1 (Группа №2, n=35) (Таблица 6.1).

Наиболее значимым эффектом явилось статистически достоверное снижение уровня С-реактивного белка - универсального маркера системного воспаления. Концентрация СРБ уменьшилась с 1,73 [1,52; 2,16] мг/л до 1,36 [0,14; 1,59] мг/л ($p=0,005$), что соответствует снижению на 21,4%. Это снижение приближает показатель к физиологической норме и свидетельствует о существенном уменьшении фонового воспаления, играющего ключевую роль в развитии и прогрессировании микро- и макрососудистых осложнений диабета [20, 60].

Параллельно наблюдалось статистически значимое улучшение атерогенного липидного профиля. Уровень ЛПНП снизился с 2,48 [1,99; 3,5] ммоль/л до 2,29 [1,87; 2,69] ммоль/л ($p=0,023$), что соответствует снижению на 7,7%.

Концентрация аполипопротеина В-100 также продемонстрировала тенденцию к снижению - с 2,57 [2,35; 2,73] г/л до 2,13 [2,1; 2,46] г/л, хотя эта разница не достигла статистической значимости ($p=0,074$). Учитывая, что ApoB-100 является ключевым белком на поверхности каждой атерогенной липопротеиновой частицы (ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности, ЛПОНП), его снижение, даже не достигшее значимости в данной выборке, потенциально указывает на уменьшение количества циркулирующих атерогенных частиц. Снижение ЛПНП и тенденция к снижению ApoB-100 согласуются с антиоксидантными свойствами полифенолов, подавляющими перекисное окисление липидов и образование мелких плотных ЛПНП [60], и имеют важное клиническое значение для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД1 [17, 205].

Интересным и неожиданным результатом стало статистически значимое повышение уровня липополисахарид-связывающего белка в группе полифенолов с 6,0 [5,45; 8,62] мг/л до 10,2 [8,2; 13,2] мг/л ($p=0,005$). ЛСБ - белок острой фазы, синтезируемый печенью, который связывает ЛПС, формируя комплекс, распознаваемый рецептором CD14 на иммунных клетках, что является

ключевым этапом запуска воспалительного ответа через TLR4 [144]. Повышение ЛСБ без одновременного снижения уровня циркулирующего ЛПС (103,3 [86,7; 125,5] нг/мл до вмешательства против 101,5 [66,0; 138,0] нг/мл после, $p=0,574$) представляет собой важную находку и может свидетельствовать о:

1) Прямом стимулирующем действии компонентов полифенольного концентрата на синтез ЛСБ печенью;

2) Отсутствию способности полифенолов влиять на кишечный барьер и транслокацию ЛПС в используемом нами режиме приёма препарата, поскольку коррекция дисбиоза и проницаемости кишечника, как правило, требует длительных интервенций [124].

Отсутствие значимого влияния на уровень ЛПС контрастирует с выраженным противовоспалительным эффектом (снижение СРБ), что может свидетельствовать о независимости противовоспалительного действия полифенолов от эндотоксин-нейтрализующих механизмов в условиях данного исследования. Их основной эффект реализуется через подавление внутриклеточных провоспалительных сигнальных путей, таких как NF- κ B, уже после активации TLR4 ЛПС [456].

Через 30 дней наблюдения в группе контроля не выявлено статистически значимых изменений ни по одному из изучаемых параметров ($p>0,05$ для всех маркеров).

Таблица 6.1 – Уровень исследуемых маркеров до и после применения концентрата полифенолов «Фэнокор»

Показатель и	Группа №2 До Фэнокора	Группа №2 После Фэнокора	p	Группа №3 До	Группа №3 Через 30 дней	p
СРБ, мг/л	1,73 [1,52; 2,16]	1,36 [0,14; 1,59]	0,005*	1,67 [1,24; 2,5]	1,95 [1,04; 2,16]	0,616

Продолжение таблицы 6.1

ЛПС, нг/мл	103,3 [86,7; 125,5]	101,5 [66,0;138,0]	0,574	95,9 [88,5; 25,5]	91,2 [70,0; 103,3]	0,112
ЛСБ, мг/л	6,0 [5,45; 8,62]	10,2 [8,2; 13,2]	0,005*	6,3 [4,76; 7,78]	5,84 [4,82; 7,3]	0,372
ЛПНП, ммоль/л	2,48 [1,99; 3,5]	2,29 [1,87; 2,69]	0,023*	2,33 [1,9; 3,23]	2,08 [1,87; 2,56]	0,511
АpoB-100, г/л	2,57 [2,35; 2,73]	2,13 [2,1; 2,46]	0,074	2,57 [2,35; 2,8]	2,35 [2,09; 2,57]	0,327
IL-6, пкг/мл	0,58 [0,34; 0,81]	0,62 [0,58; 1,62]	0,506	0,52 [0,27; 0,79]	0,56 [0,34; 0,62]	0,245

Примечание: * - различия статистически достоверны при $p < 0,05$

В группе полифенолов отмечено наиболее выраженное повышение уровня ЛСБ (на 70,0%, $p=0,005$) и значимое снижение маркеров воспаления (СРБ на 21,4%, $p=0,005$) и атерогенных липидов (ЛПНП на 7,7%, $p=0,023$) (рисунок 6.1.1).

Уровень интерлейкина-6 в группе полифенолов не изменился значимо (0,58 [0,34; 0,81] пкг/мл до против 0,62 [0,58; 1,62] пкг/мл после, $p=0,506$). Это может быть связано с относительно короткой продолжительностью вмешательства или особенностями исследуемой популяции.

Контрольная группа (Группа №3, $n=28$) за 30 дней наблюдения не продемонстрировала значимых изменений ни по одному из маркеров. Это подтверждает связь наблюдаемых сдвигов в группах вмешательства именно с применением минеральной воды или полифенолов, а не с внешними факторами или естественной динамикой показателей.

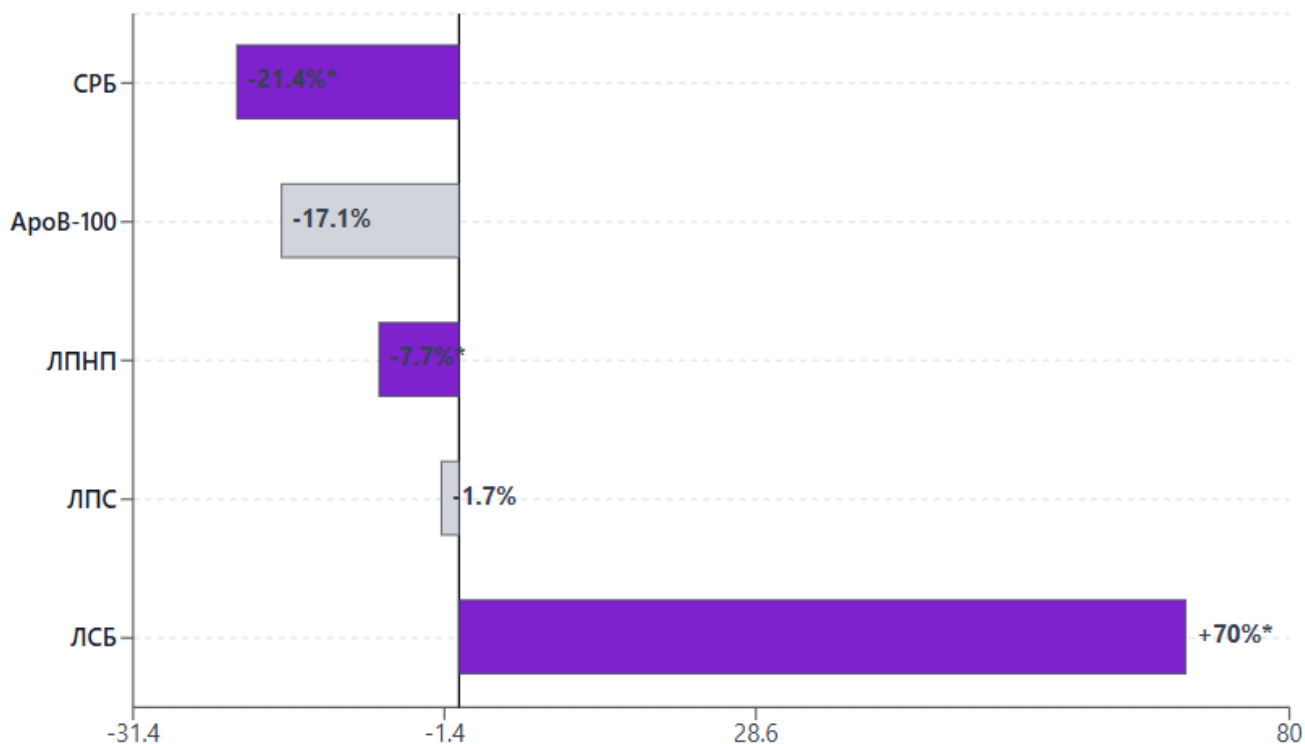


Рисунок 6.1.1 – Динамика показателей метаболизма при применении полифенолов (Группа 2, % к исходному уровню)

Концентрат полифенолов винограда после 30-дневного курса показал значимую эффективность у пациентов с СД1: снизился уровень С-реактивного белка, что свидетельствует об уменьшении системного воспаления, а также улучшился атерогенный липидный профиль за счет снижения ЛПНП. Данные эффекты связаны преимущественно с прямым противовоспалительным и антиоксидантным действием полифенолов на клеточном уровне, в частности через подавление активации NF-κB [456]. При этом, в отличие от минеральной воды, полифенолы не повлияли на уровень циркулирующего ЛПС в краткосрочной перспективе, хотя ЛСБ выражено повысился. Вмешательство пациенты переносили хорошо; непереносимость отмечалась в единичных случаях.

Однако, в отличие от минеральной воды, полифенолы не оказали значимого влияния на уровень циркулирующего ЛПС в краткосрочной перспективе, несмотря

на выраженное повышение ЛСБ. Вмешательство характеризовалось хорошей переносимостью, за исключением единичных случаев непереносимости.

Следует подчеркнуть, что в работе использовался продукт «Фэнокор», имеющий специфический спектр биологически активных соединений, полученных исключительно из виноградных косточек [1, 15]. Специфичность действия данного комплекса, включающего проантоцианидины, катехины и галловую кислоту при полном отсутствии сахаров, проявляется в таргетном подавлении активации ядерного фактора NF-κB, что является ключевым звеном в прерывании каскада системного воспаления при диабете [456].

В отличие от других растительных экстрактов, данный матрикс продемонстрировал наиболее выраженную способность модулировать активность рецепторов к липопротеинам, что обеспечило значимое снижение уровня ЛПНП и С-реактивного белка у пациентов основной группы [245, 333]. Таким образом, обоснованный нами персонифицированный подход базируется на селективном подборе природных факторов, чьи патофизиологические точки приложения позволяют эффективно нивелировать хроническую эндотоксиновую агрессию и снижать кардиоваскулярный риск.

Концентрат полифенолов винограда можно рассматривать как перспективный компонент диетотерапии при сахарном диабете первого типа. Полученные данные свидетельствуют о способности данного средства снижать системное воспаление и улучшать липидный профиль, что в конечном счете уменьшает риск сосудистых осложнений. Дальнейшие исследования целесообразно сосредоточить на изучении долгосрочных эффектов, подборе оптимальных дозировок и выявлении возможной синергии с другими методами коррекции эндотоксинемии (в частности, с применением минеральных вод).

6.2 Оценка эффективности применения минеральных вод у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Крымские минеральные воды с высоким содержанием гидрокарбонатов открывают возможности для нефармакологической коррекции показателей СЭЕ у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Теоретическую базу такого вмешательства составляют современные данные о роли нарушенного кишечного барьера (так называемого синдрома дырявого кишечника) в патогенезе СД1. Гипергликемия повреждает плотные контакты между энтероцитами, вследствие чего кишечная стенка становится проницаемой для липополисахарида – компонента мембран грамотрицательных бактерий [143].

Когда ЛПС проникает в системный кровоток, он активирует Toll-подобные рецепторы, запуская хроническое субклиническое воспаление и формируя инсулинорезистентность [320, 278].

Гидрокарбонаты минеральных вод способны модулировать кишечную проницаемость через стимуляцию секреции холецистокинина, усиливающего выработку муцина бокаловидными клетками, тем самым укрепляя слизистый слой кишечника, являющийся главным физическим барьером на пути эндотоксина [110].

Тридцатидневный курс приема крымских гидрокарбонатоно-хлоридно-натриевых минеральных вод оказал значимое положительное воздействие на показатели эндотоксинемии и липидного обмена у пациентов с СД1, так у респондентов первой группы (n=30), получавших минеральную воду уровень циркулирующего ЛПС снизился с 125,5 [95,9; 182,0] нг/мл до 92,3 [86,7; 116,2] нг/мл (p=0,039).

Полученные данные согласуются с современными представлениями о системной эндотоксинемии как базисном элементе адаптации, немедикаментозная коррекция которого позволяет снижать активность системного воспаления [22].

Параллельно зафиксировано статистически значимое повышение уровня липополисахарид-связывающего белка с 6,83 [5,2; 7,3] мг/л до 8,62 [7,35; 9,15] мг/л ($p=0,009$). ЛСБ выступает ключевым компонентом системы нейтрализации ЛПС, образуя комплексы с эндотоксином и облегчая его связывание с CD14-рецепторами для последующей детоксикации через печеночный клиренс [173].

Рост концентрации ЛСБ на 26,2% указывает на значительную активацию эндотоксин-нейтрализующих механизмов организма на фоне применения минеральной гидрокарбонатно-хлоридно-натриевой воды.

В Группе №1 зафиксировано статистически значимое снижение уровня аполипопротеина В-100, который служит основным белковым компонентом атерогенных липопротеинов низкой плотности. Концентрация ApoB-100 уменьшилась с 2,56 [2,39; 2,77] г/л до 2,35 [2,09; 2,51] г/л ($p=0,002$), что составляет 8,2% (таблица 6.2). Данный результат клинически значим: ApoB-100 точнее отражает сердечно-сосудистый риск, чем общий холестерин или ЛПНП.

Согласно метаанализу Zhou et al. (2023), снижение проатерогенной фракции ApoB-100 на 10% ассоциировано с 15-17% уменьшением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом [234].

Хотя снижение уровня ЛПНП с 2,21 [1,9; 2,56] ммоль/л до 1,87 [1,81; 2,1] ммоль/л не достигло статистической значимости ($p=0,494$), тенденция к улучшению атерогенного профиля прослеживалась.

Снижение ApoB-100 согласуется с данными о роли ЛПНП в транспорте ЛПС, выступая "челноками", переносящими эндотоксин к макрофагам сосудистой стенки и инициируя атеросклероз [425]. Уменьшение их концентрации потенциально снижает риск кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД1 [134].

Уровень системного воспаления, оцениваемый по С-реактивному белку, в группе минеральной воды снизился с 1,8 [1,3; 2,2] мг/л до 1,5 [1,04; 1,9] мг/л, хотя эта разница не достигла порога статистической значимости ($p=0,058$). Уровень

интерлейкина-6 также не изменился значительно: 0,52 [0,22; 0,58] пкг/мл до вмешательства против 0,34 [0,3; 0,58] пкг/мл после ($p=0,857$).

Таблица 6.2 – Уровень исследуемых маркеров до и после применения минеральных вод

Показатели	Группа №1 До	Группа №1 После применения минеральных вод	p	Группа №3 До	Группа №3 Через 30 дней	p
СРБ, мг/л	1,8 [1,3; 2,2]	1,5 [1,04; 1,9]	0,058	1,67 [1,24; 2,5]	1,95 [1,04; 2,16]	0,616
ЛПС, нг/мл	125,5 [95,9; 182,0]	92,3 [86,7; 116,2]	0,039*	95,9 [88,5; 125,5]	91,2 [70,0; 103,3]	0,112
ЛСБ, мг/л	6,83 [5,2; 7,3]	8,62 [7,35; 9,15]	0,009*	6,3 [4,76; 7,78]	5,84 [4,82; 7,3]	0,372
ЛПНП, ммоль/л	2,21 [1,9; 2,56]	1,87 [1,81; 2,1]	0,494	2,33 [1,9; 3,23]	2,08 [1,87; 2,56]	0,511
АpoB-100, г/л	2,56 [2,39; 2,77]	2,35 [2,09; 2,51]	0,002*	2,57 [2,35; 2,8]	2,35 [2,09; 2,57]	0,327
IL-6, пкг/мл	0,52 [0,22; 0,58]	0,34 [0,3; 0,58]	0,857	0,52 [0,27; 0,79]	0,56 [0,34; 0,62]	0,245

Примечание: * - различия статистически достоверны при $p < 0,05$

Подобная динамика указывает на то, что минеральные воды воздействуют преимущественно на начальное звено патогенеза, уменьшая поступление ЛПС в кровотоки, а не подавляя воспалительные каскады напрямую. В контрольной группе (Группа №3, n=28), не получавшей никаких интервенций, статистически значимых изменений ни по одному из изучаемых параметров за 30 дней наблюдения не зафиксировано ($p > 0,05$ для всех маркеров, включая ЛПС, ЛСБ, СРБ, ЛПНП, АроВ-100, IL-6). Относительная стабильность большинства исследуемых маркеров на фоне изменения показателей эндотоксинемии подтверждает специфичность эффектов минеральной воды относительно укрепления энтерогематического барьера.

Тридцатидневное курсовое применение гидракарбонатно-хлоридно-натриевой минеральной воды привело к статистически значимому снижению уровня ЛПС на 26,5% ($p=0,039$) и концентрации АроВ-100 на 8,2% ($p=0,002$), на фоне значительного роста ЛСБ на 26,2% ($p=0,009$) (рисунок 6.2.1).

Зафиксированное нами снижение концентрации ЛПС в системном кровотоке подтверждает ряд данных о способности гидрокарбонатных минеральных вод влиять на кишечный эпителий и проницаемость энтерогематического барьера [110]. Одновременный рост ЛСБ свидетельствует о компенсаторной активации механизмов нейтрализации эндотоксина [173], на фоне практически неизменяющегося уровня зонулина указывает на сохранение исходного уровня кишечной проницаемости, и подтверждает гипотезу о глубоких и необратимых нарушениях плотных контактов энтероцитов при хронической неконтролируемой гипергликемии, коррекция которых требует более длительного времени [143].

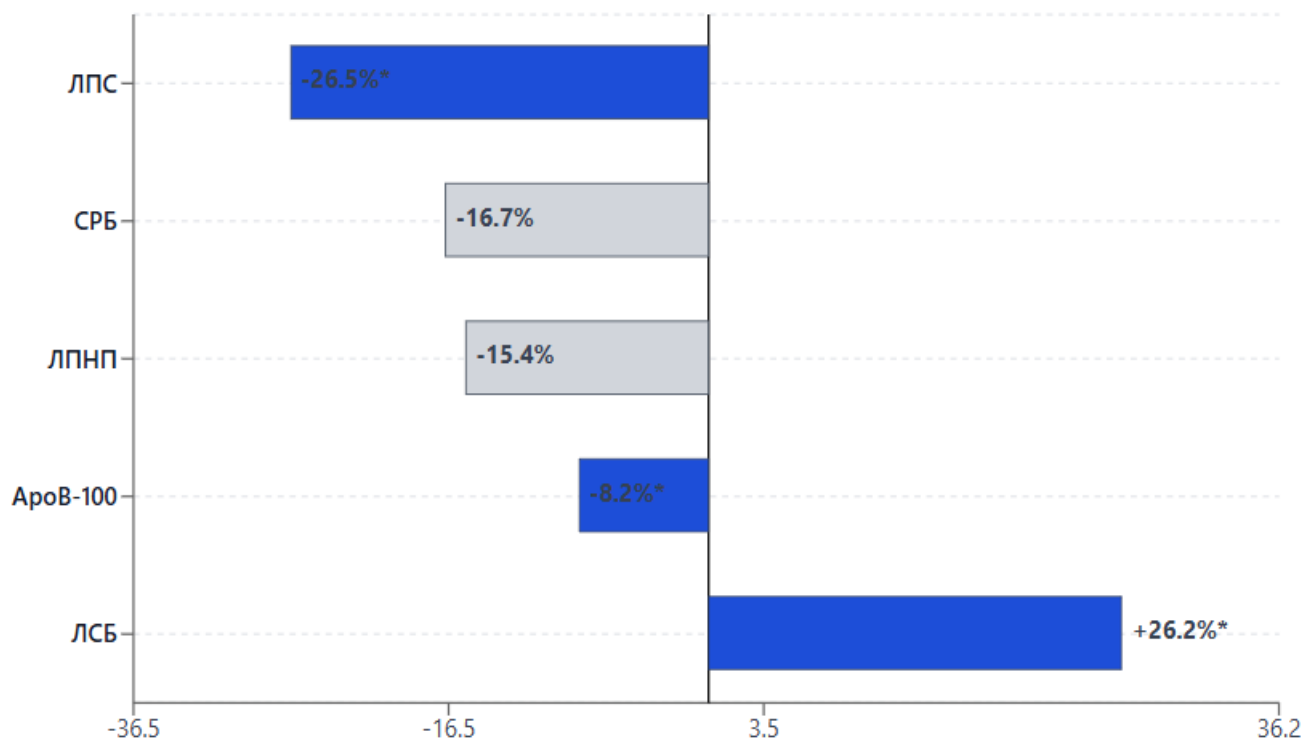


Рисунок 6.2.1 – Динамика показателей метаболизма при применении минеральных вод (Группа 1, % к исходному уровню)

Гидрокарбонатно-хлоридно-натриевая минеральная вода «Крымская» благодаря высокому содержанию гидрокарбонатов поддерживает кислотно-основной баланс и увеличивают щелочные резервы организма, что позволяет эффективно устранять недоокисленные продукты метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа [18].

По нашему мнению, в дополнение к эффекту влияния на рН, гидрокарбонатные ионы стимулировали секрецию регуляторных пептидов, прежде всего холецистокинина, увеличивая выработку защитного слоя муцина, укрепляя физический барьер кишечника и снижая транслокацию липополисахаридов в кровотоки; также параллельно холецистокинин активирует кишечную щелочную фосфатазу, что уменьшает токсичность липида А липополисахаридов [37, 143, 320]. Зафиксированное снижение уровня зонулина и коррекция атерогенной дислипидемии подтверждают описанный механизм: стимуляция элиминации эндотоксина с желчью обеспечивает системный детоксикационный эффект [335].

Таким образом, крымская гидрокарбонатно-хлоридно-натриевая минеральная вода продемонстрировала эффективность преимущественно в коррекции показателей эндотоксинемии (снижение концентрации циркулирующего ЛПС) и улучшении липидного профиля (снижение ApoB-100) у пациентов с СД1, что связано с модуляцией эндотоксин-связывающих систем (повышение ЛСБ), повышением активности пристеночной кишечной щелочной фосфатазы на фоне повышения рН кишечного содержимого и потенциальным укреплением кишечного барьера. Вмешательство характеризовалось хорошей переносимостью и безопасностью.

Полученные результаты обосновывают целесообразность включения курсового приема гидрокарбонатно-хлоридно-натриевых минеральных вод в представленном в нашем исследовании режиме в комплексную диетотерапию пациентов с СД1 для снижения уровня эндотоксинемии и, в следствие, и кардиоваскулярного риска, однако требуют подтверждения в долгосрочных исследованиях для оценки устойчивости эффекта, необходимости в коррекции длительности и интенсивности курса и влияния на отдаленные осложнения диабета 1-го типа.

ГЛАВА 7

ФОРМИРОВАНИЕ ПЕРСНИФИЦИРОВАННОГО АЛГОРИТМА ЛЕЧЕБНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

Традиционная парадигма ведения пациентов с СД1, фокусирующаяся исключительно на достижении целевых показателей гликемии и липидного профиля, безусловно, сохраняет свою фундаментальную значимость. Эпохальные проспективные исследования, в первую очередь DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и его последующее наблюдение EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), убедительно доказали, что интенсивный гликемический контроль является краеугольным камнем профилактики микрососудистых осложнений — ретинопатии, нефропатии и нейропатии [311]. Тем не менее, клиническая практика и многочисленные научные данные последних лет с очевидностью свидетельствуют о том, что даже при достижении идеальных показателей гликированного гемоглобина и липопротеидов низкой плотности, у пациентов сохраняется значительный сердечно-сосудистый риск. Этот факт неопровержимо указывает на существование дополнительных, неклассических факторов риска, которые вносят существенный, а порой и определяющий, вклад в патогенез сосудистых поражений при СД1 и требуют более глубокого изучения, а также разработки принципиально новых подходов к их диагностике и коррекции.

Проведенный нами комплекс исследований, результаты которого легли в основу предыдущих глав настоящей диссертации, позволил выявить и всесторонне охарактеризовать одно из таких ключевых, но часто упускаемых из виду звеньев патогенеза - хронической эндотоксиновой агрессии и индуцированным ей низкоинтенсивным системным воспалением. Нами было установлено, что хроническая гипергликемия, неотъемлемый атрибут СД1, инициирует сложный каскад патологических событий, который начинается в кишечнике (связанных с

кишечным эндотоксином). Нарушение барьерной функции кишечника приводит к высокой транслокации ЛПС из просвета кишечника в системный кровоток, формируя перманентное состояние хронического низкоинтенсивного системного воспаления. Этот процесс может усугубляться истощением эндогенных ЛПС-связывающих систем, генетической предрасположенностью, определяемой полиморфизмами генов ключевых регуляторных молекул, и возможным синергическим взаимодействием этих факторов с метаболическими нарушениями. Все это создает уникальный для каждого пациента патогенный фон, который, как мозаика, складывается в индивидуальную картину, определяющую траекторию развития сосудистых осложнений. Становится очевидным, что унифицированный, "one-size-fits-all" подход к лечению, основанный на общих рекомендациях, не может в полной мере учесть эту выраженную индивидуальную гетерогенность. Возникает, насущная необходимость в переходе к персонифицированной стратегии ведения пациентов с СД1, которая бы интегрировала в себя оценку и коррекцию как классических, так и вновь открытых факторов риска. Целью настоящей главы является анализ, обобщение и систематизация полученных нами данных для формирования целостной концепции и разработки на ее основе научно обоснованного, персонифицированного алгоритма лечебно-восстановительных и профилактических мероприятий, направленных на снижение неклассических факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

7.1 Основные факторы кардиоваскулярного риска при сахарном диабете 1-го типа: от классических представлений к новой парадигме

Патогенез ускоренного атерогенеза и развития микроангиопатий при СД1 представляет собой многогранный и комплексный процесс, в котором тесно переплетаются метаболические, гемодинамические, воспалительные и

генетические факторы. Фундаментом, на котором произрастают все сосудистые осложнения, безусловно, служат хроническая гипергликемия и сопутствующая ей атерогенная дислипидемия.

Как показали наши исследования, достижение целевых показателей гликемического и липидного контроля остается серьезнейшей проблемой в реальной клинической практике. В обследованной нами когорте из 92 пациентов лишь 21,7% достигли целевых уровней ЛПНП (менее 2,6 ммоль/л для группы среднего риска), и только 18% имели уровень HbA1c ниже рекомендованных 7,0%. При этом пациенты, не достигшие целевых значений ЛПНП, характеризовались более старшим возрастом, большим стажем заболевания и более высокой частотой артериальной гипертензии.

Крайне важно отметить, что у этой группы пациентов наблюдались статистически значимо более высокие уровни маркеров системного воспаления, таких, например, как С-реактивный белок и IL-6. Выявленная нами прямая корреляционная связь между уровнем общего холестерина и СРБ ($p=0,307$; $p<0,05$) является ярким подтверждением того, что дислипидемия при СД1 - это не просто пассивный процесс отложения липидов в сосудистой стенке, а активный процесс, ассоциированный с хроническим воспалением. Более того, построенная нами регрессионная модель показала, что с увеличением возраста и стажа заболевания шансы на достижение целевых показателей ЛПНП значительно снижаются, что указывает на накапливающийся со временем характер метаболических нарушений и их необратимых последствий.

Однако наши исследования весьма убедительно демонстрируют, что сведение всего многообразия патологических процессов к двум этим факторам было бы значительным упрощением. Наиболее важным фактом, проливающим свет на природу кардиоваскулярного риска при СД1, стало выявленное нами участие ХЭА в его патогенезе. Было установлено, что у пациентов с СД1 наблюдается значительное повышение проницаемости кишечного барьера. Об этом свидетельствует, в частности, выявленное нами повышение уровня зонулина,

белка-регулятора плотных контактов энтероцитов, у носителей определенных генетических полиморфизмов (например, AA варианта полиморфизма Arg25Pro гена TFR-β).

"Синдром повышенной кишечной проницаемости", усугубляемый прямым повреждающим действием гипергликемии и конечных продуктов гликирования на энтероциты [425], приводит к усилению процесса транслокации ЛПС из кишечника в порталный кровоток и лимфатическую систему, а затем и в системный кровоток. Наши данные объективно подтверждают наличие повышенного уровня циркулирующего ЛПС в крови пациентов с СД1, что полностью согласуется с работами отечественных исследователей, обнаруживших признаки наличия ХЭА даже на самых ранних стадиях заболевания [27].

Поступление ЛПС в кровь запускает мощный каскад реакций врожденного иммунитета. В норме организм обладает многокомпонентными эндотоксинсвязывающими системами, среди которых: липополисахарид-связывающий белок, бактерицидный белок, повышающий проницаемость, растворимые рецепторы CD14, липопротеины и антиэндотоксиновые антитела.

Нами выявлено, что при сахарном диабете первого типа эффективность функционирования ЛПС-реализующих систем существенно снижается, особенно при развитии микрососудистых осложнений. Такие изменения указывают на формирование феномена «эндотоксиновой толерантности», описанного М.Ю. Яковлевым [37], и заключающегося в утрате организмом способности запускать полноценный острый воспалительный ответ на фоне хронической эндотоксиновой агрессии, о чем свидетельствует отсутствие значимых различий в уровне С-реактивного белка между группами пациентов. Вместо острой воспалительной реакции формируется «тихое» воспаление, которое клинически почти незаметно, однако патогенетически остается деструктивным, хронически поддерживая низкоинтенсивный воспалительный процесс.

Важно подчеркнуть, что теоретический фундамент участия кишечного ЛПС в патогенезе заболеваний был заложен в работах Н.К. Пермякова и М.Ю. Яковлева

ещё в 1989 году [28, 29, 30]. Современные данные подтверждают эту концепцию: хроническая гипергликемия инициирует неферментативное гликирование белков-переносчиков, что нарушает их конформацию и способность эффективно участвовать в клиренсе эндотоксина.

Ситуация дополнительно осложняется феноменом «метаболической памяти», выявленным нами при анализе уровней HbA1c: накопленные ранее повреждения продолжают стимулировать воспаление и фиброз в тканях-мишенях даже на фоне текущего улучшения гликемического контроля.

Таким образом, истощение и дисфункция ЛПС-связывающих систем в сочетании с кумулятивным метаболическим эффектом становятся определяющими факторами индивидуальной траектории прогрессирования сосудистых поражений при СД1.

Вероятно, гликированный ЛСБ теряет способность эффективно участвовать в клиренсе ЛПС через липопротеины высокой плотности, а гликированные ЛПВП, в свою очередь, утрачивают свои протективные антиоксидантные, противовоспалительные и сосудорасширяющие свойства, превращаясь из защитников в соучастников патологического процесса. Как было показано в наших исследованиях, у пациентов с СД1, даже при формально нормальных уровнях ЛПВП в крови, их функциональная активность значительно снижена, что во многом объясняет парадоксально высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории больных.

Активация TLR4-сигнального пути под действием комплекса ЛПС-ЛСБ является центральным событием, запускающим системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию. Это приводит к фосфорилированию киназ с последующей активацией ключевого ядерного фактора транскрипции NF-κB, который запускает экспрессию генов широкого спектра провоспалительных медиаторов.

Наши данные демонстрируют статистически значимое повышение уровней интерлейкина-6 и СРБ у пациентов с СД1, особенно в группе с недостаточным

гликемическим контролем и на фоне традиционной базис-болюсной терапии по сравнению с помповой инсулинотерапией. Последняя, обеспечивая более стабильный гликемический профиль и меньшую вариабельность гликемии, оказывает выраженное противовоспалительное действие. Именно высокая гликемическая вариабельность, а не только стабильная гипергликемия, является мощным независимым индуктором окислительного стресса и воспаления в эндотелиальных клетках, стимулируя экспрессию молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 [351].

Запущенный воспалительный каскад, в свою очередь, стимулирует экспрессию ключевых молекул, вовлеченных в процессы необратимого сосудистого ремоделирования, фиброза и патологического ангиогенеза. Мы выявили повышение уровней трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР-β1), центрального медиатора фиброгенеза при диабетической нефропатии, и фактора роста эндотелия сосудов, основного стимулятора неоангиогенеза при пролиферативной ретинопатии.

Также мы зарегистрировали повышение уровней основных вазоконстрикторных агентов (ангиотензина-2 и эндотелина-1) и концентрации ингибитора активатора плазминогена-1. ЛПС способен напрямую трансактивировать рецепторы к ТФР-β, усиливая склеротические процессы, и, в итоге, формируя порочный круг, когда хроническая эндотоксиновая агрессия и классические пути развития осложнений взаимно потенцируют друг друга, усугубляя повреждение.

Исходя из полученных данных, индивидуальная генетическая предрасположенность вносит значительный вклад в гетерогенность кардиоваскулярного риска, а полиморфизмы генов, кодирующих ключевые молекулы иммунного ответа и сосудистого гомеостаза, были ассоциированы с различными фенотипическими проявлениями и лабораторными профилями, что предопределяет риск повреждения тех или иных органов-мишеней при СД1.

Для ряда генотипических вариантов полиморфизма гена TLR4 (Asp229Gly) была продемонстрирована статистически значимая связь с органоспецифическими рисками, так носители AA варианта имели достоверно более высокий уровень VEGF-A и худший гликемический контроль, что создает предпосылки для агрессивного течения диабетической ретинопатии, а носители AG варианта полиморфизма ассоциировались с повышенной микроальбуминурией, что указывает на риск поражения почек.

Полиморфизм гена ТФР-β (Arg25Pro) полиморфизм продемонстрировал дифференцированное влияние на разные звенья патогенеза, при котором AA вариант был связан с более выраженной кишечной проницаемостью (высокий зонулин) и эндотелиальной дисфункцией (высокий эндотелин-1), тогда как PP вариант ассоциировался с более тяжелой атерогенной дислипидемией.

Носительство С аллеля полиморфизм гена VEGF (-634G/C) было сопряжено со значительно более низким уровнем протективного ангиогенного белка ВРІ, что объясняет ранее описанное в литературе повышение риска развития диабетической ретинопатии у носителей данного аллеля.

ТТ вариант полиморфизма гена ІL-2 (Т330G) был ассоциирован со статистически значимым повышением уровней ангиотензина-2 и ТФР-β, что характеризует его как потенциально рисковый генотип с точки зрения развития артериальной гипертензии и фибротических осложнений.

Эти данные неопровержимо свидетельствуют о том, что генетический фон пациента является важным фактором, который определяет, какие именно патологические пути могут доминировать и какие органы-мишени потенциально окажутся наиболее уязвимыми у конкретного человека.

Таким образом, на основе проведенных исследований формируется новая, более полная и многофакторная парадигма кардиоваскулярного риска при СД1. Она не отменяет, но существенно дополняет и углубляет классические представления, помещая в центр патогенеза хроническую эндотоксиновую агрессию. Этот процесс, возникающий на фоне повышенной кишечной

проницаемости и усугубляемый дисфункцией ЛПС-связывающих систем, модулируемый индивидуальным генетическим фоном, запускает и поддерживает системное низкоинтенсивное воспаление, которое, в свою очередь, является универсальным триггером эндотелиальной дисфункции, фиброза, патологического ангиогенеза и атеротромбоза, приводя к развитию всего спектра разрушительных сосудистых осложнений.

7.2 Персонализированные подходы к лечению, реабилитации и профилактике на основе коррекции неклассических факторов риска

Многофакториальная и выражено гетерогенная природа кардиоваскулярного риска при СД1 диктует переход к персонализированным лечебно-профилактическим стратегиям. Основой снижения этого риска остается максимально возможная оптимизация гликемического и липидного профиля. Полученные нами данные подтверждают: улучшение указанных фундаментальных параметров напрямую влияет на состояние ЛПС-связывающих систем и уровень системного воспаления. Достижение целевых значений HbA1c и ЛПНП было ассоциировано со значимым повышением уровней ЛСБ и протективного белка ВР1, что свидетельствует о частичном восстановлении эндогенного антиэндотоксинового потенциала организма при нормализации метаболизма.

Применение современных технологий, в частности непрерывной подкожной инфузии инсулина (помповой терапии), обеспечивает дополнительные плейотропные преимущества за счет значительного снижения гликемической вариабельности; эти эффекты выходят за рамки простого снижения среднего уровня HbA1c. Пациенты на помповой терапии в нашем исследовании демонстрировали достоверно более низкие уровни ключевых маркеров воспаления (IL-6, СРБ), эндотоксиновой агрессии (ЛСБ), фиброза (ТФР- β 1) и ангиогенеза

(VEGF), а также меньшую степень микроальбуминурии – все это указывает на комплексное органопротективное действие данного метода инсулинотерапии.

Однако, как было показано, даже самый оптимальный метаболический контроль не всегда способен полностью нивелировать остаточный риск, связанный с уже запущенными и ставшими автономными процессами нарушения кишечного барьера и системного воспаления. Это открывает широкую дорогу для применения дополнительных, в том числе нефармакологических, методов воздействия, направленных на коррекцию неклассических факторов риска. В рамках наших исследований была оценена эффективность и безопасность двух перспективных подходов: применения крымских минеральных вод и концентрата полифенолов винограда.

Тридцатидневный курсовой прием крымской минеральной воды вызвал статистически значимое снижение уровня циркулирующего ЛПС в крови пациентов с СД1. Вероятно, этот эффект опосредован прямым укреплением кишечного барьера: минеральные воды стимулируют секрецию холецистокинина, который усиливает продукцию муцина бокаловидными клетками, что ведет к утолщению защитного слизистого слоя – первого физического барьера на пути транслокации бактериальных компонентов [110].

Параллельно со снижением ЛПС зафиксировано значимое повышение уровня ЛСБ. Такую динамику можно расценивать как восстановление функциональной активности и резервов эндотоксин-связывающих факторов. Отмечено также достоверное снижение уровня аполипопротеина В-100 – основного структурного белка атерогенных липопротеинов. Этот факт прогностически значим для оценки риска развития и прогрессирования атеросклероза. Питьевая бальнеотерапия продемонстрировала эффективность и безопасность, воздействуя на первопричину метаболической эндотоксинемии – повышенную кишечную проницаемость.

Тридцатидневный прием концентрата полифенолов винограда вызвал иной спектр терапевтических эффектов. Уровень ЛПС в этой группе статистически

значимо не изменился: полифенолы за столь короткий срок, по-видимому, не затрагивают структуру кишечного барьера и состав микробиоты напрямую. При этом препарат оказал выраженное системное противовоспалительное и гиполипидемическое действие. Концентрация СРБ, ключевого маркера системного воспаления, достоверно снизилась.

Обнаруженное нами снижение провоспалительного фона у пациентов, получавших концентрат полифенолов винограда, может быть связано с оптимизацией механизмов антиэндотоксиновой защиты. Учитывая, что кишечный эндотоксин признан облигатным фактором адаптации, нормализация его уровня под воздействием немедикаментозных технологий реабилитации способствует восстановлению гомеостаза и повышению адаптационных резервов сердечно-сосудистой системы [3, 4].

Также было отмечено значимое снижение уровня ЛПНП. Механизм действия полифенолов, таких как кверцетин, связан, в первую очередь, с их доказанной способностью ингибировать провоспалительный сигнальный путь NF-κB и мощными антиоксидантными свойствами, которые предотвращают окислительную модификацию ЛПНП и уменьшают образование их наиболее атерогенных мелких плотных субфракций [143]. Интересно, что в этой группе также наблюдалось повышение уровня ЛСБ, что, при отсутствии снижения ЛПС, может отражать компенсаторную активацию связывающих систем в ответ на сохраняющуюся антигенную нагрузку. Таким образом, полифенолы действуют на нижележащие звенья внутриклеточного провоспалительного каскада, эффективно подавляя воспалительный ответ и окислительный стресс, индуцированные эндотоксином.

Полученные результаты демонстрируют, что нефармакологические вмешательства воздействуют на разные звенья патогенеза и потому подходят для решения персонифицированных задач. Минеральная вода преимущественно укрепляет кишечный барьер и снижает уровень липополисахаридов, тогда как полифенолы подавляют системное воспаление и уменьшают атерогенность

липидного профиля. Такая дихотомия эффектов позволяет назначать эти средства дифференцированно либо сочетать их для достижения синергетического результата.

Интеграция генетических данных в повседневную клиническую практику выводит персонафикацию на качественно иной уровень

Носитель AA-варианта полиморфизма Arg25Pro гена ТФР- β , связанного с повышенной кишечной проницаемостью, становится оптимальным кандидатом для регулярных профилактических курсов бальнеотерапии, укрепляющей кишечный барьер; такие пациенты нуждаются в более жестком контроле артериального давления и раннем (до манифестации АГ) назначении ингибиторов АПФ или сартанов. Полиморфизм TLR4 (Asp229Gly) требует дифференцированного подхода в зависимости от конкретного генотипа, так AA вариант сопряжен с риском ретинопатии через повышение VEGF-A, GG вариант – с риском атеротромбоза на фоне дислипидемии и высокого PAI-1, а гетерозиготный – со специфическим поражением почек, проявляющимся выраженной микроальбуминурией.

Генотип-ориентированный подход трансформирует медицинскую практику: вместо реактивного лечения уже развившихся осложнений врач реализует превентивную стратегию, основанную на глубокой индивидуальной оценке рисков каждого пациента с сахарным диабетом 1 типа.

7.3 Персонафицированный алгоритм снижения кардиоваскулярного риска у больных сахарным диабетом 1-го типа

Обобщение полученных в ходе наших исследований данных о классических и и иных (ранее не учитываемых) факторах риска, их сложных взаимосвязях, генетических детерминантах и эффективности таргетных нефармакологических вмешательств позволяет сформулировать комплексный, многоуровневый

персонализированный алгоритм лечебно-профилактических мероприятий (рисунок 7.3.1). Данный алгоритм представляет собой пошаговую стратегию, направленную на максимально полную оценку индивидуального профиля риска пациента и разработку на его основе многокомпонентной, динамической программы управления заболеванием.

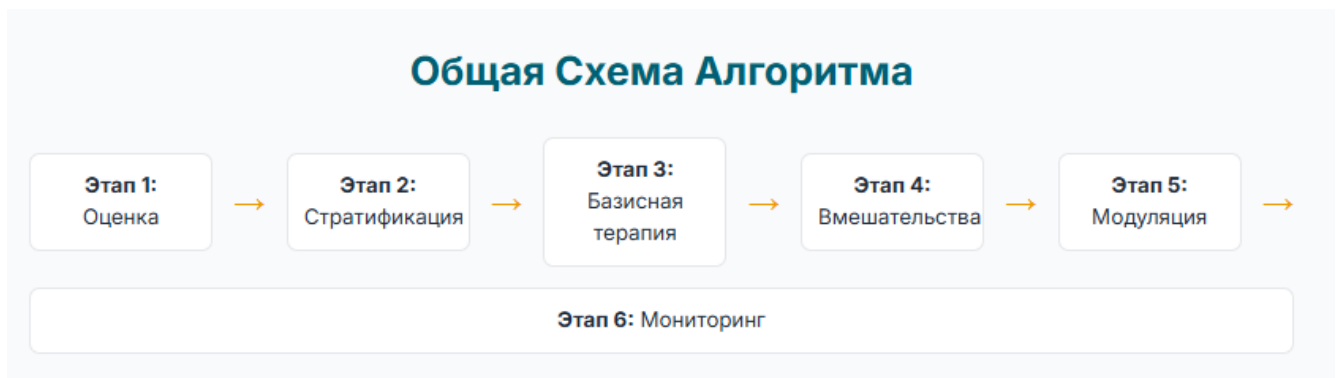


Рисунок 7.3.1 – Общая схема алгоритма

Этап 1: Углубленная комплексная оценка и генотипирование. Первым и основополагающим этапом алгоритма является проведение углубленной комплексной оценки состояния пациента, выходящей далеко за рамки стандартного диспансерного обследования (рисунок 7.3.2).

Наряду с рутинным определением уровня HbA_{1c}, полного липидного профиля (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, расчет ApoB-100), артериального давления и скринингом на микрососудистые осложнения (микроальбуминурия, соотношение альбумин/креатинин в моче, осмотр глазного дна с фундус-камерой, оценка неврологического статуса), клиническая практика требует более широкого применения новых патогенетически значимых биомаркеров. Среди маркеров системного воспаления наибольшей доступностью и валидированностью обладает высокочувствительный С-реактивный белок.

Эндотоксинемия позволяют оценить прямое измерение концентрации циркулирующего липополисахарида, а также определение уровней ключевых

белков ЛПС-связывающей системы: провоспалительного липополисахарид-связывающего белка и протективного ВРІ. Соотношение ВРІ/ЛСБ при этом может выступать интегральным показателем антиэндотоксинового потенциала организма. Кишечную проницаемость отражает сывороточный уровень зонулина. Параллельно целесообразно генетическое тестирование для выявления полиморфизмов, продемонстрировавших прогностическую значимость в наших исследованиях: TLR4 (Asp229Gly), ТФР-β (Arg25Pro), VEGF (-634G/C) и IL-2 (T330G).

На втором этапе необходимо проведение индивидуальной стратификации кардиоваскулярного риска (рисунок 7.3.3), выстроенной индивидуально для каждого пациента. Традиционные шкалы (SCORE, ASCVD) опираются преимущественно на классические факторы и степень их выраженности, тогда как предлагаемый нами подход включает в расчет активность неклассических патогенетических путей.

К примеру, если у пациента углеводный обмен компенсирован ($HbA1c < 7,0\%$), однако уровень ЛПС повышен, ВРІ значительно снижен, а генотип TLR4 относится к «рисковым», то по традиционным шкалам такой пациент получит умеренную оценку риска. Однако, совокупность перечисленных изменений со стороны изучаемых нами маркеров указывает на скрытую, но реальную угрозу сосудистых событий, что требует автоматического отнесения к группе высокого или очень высокого риска. Выявление подобных пациентов открывает возможность своевременно усилить профилактические мероприятия, не дожидаясь манифестации осложнений.

Этап 3: Фундаментальная метаболическая терапия. Данный этап составляет основу лечения и обязателен для каждого пациента вне зависимости от профиля риска. Цель состоит в достижении и удержании индивидуальных целевых показателей гликемии и липидного обмена с применением всего арсенала современных методов.

Этап 1: Углубленная Комплексная Оценка

Основа алгоритма — выход за рамки стандартного обследования путем интеграции современных биомаркеров и генетического анализа для получения полной картины риска.

Сравнение Подходов к Оценке

Стандартное Обследование

- ✓ Уровень HbA1c
- ✓ Полный липидный профиль
- ✓ Артериальное давление
- ✓ Скрининг микрососудистых осложнений

Расширенная Персонализированная Оценка

- + Маркеры воспаления: вчСРБ
- + Маркеры проницаемости кишечника: Зонулин
- + Маркеры эндотоксинемии: ЛПС, ЛСБ, ВР1
- + Прогностическое генотипирование

Анализ Ключевых Биомаркеров

Радарная диаграмма показывает профиль гипотетического пациента с высоким риском, где отклонения от нормы указывают на активные патологические процессы, невидимые при стандартном анализе.



Прогностическое Генотипирование

TLR4

Полиморфизм связан с чувствительностью к эндотоксинам (ЛПС) и уровнем системного воспаления.

TGFβ

Влияет на процессы фиброза и регуляцию кишечного барьера.

VEGF

Ключевой фактор ангиогенеза, ассоциирован с риском развития диабетической ретинопатии.

IL-2

Участвует в регуляции иммунного ответа и активности ренин-ангиотензиновой системы.

Рисунок 7.3.2 – Этап 1

Этап 2: Индивидуальная Стратификация Риска

Новый подход позволяет выявить пациентов со "скрытой угрозой", чей риск недооценивается традиционными шкалами.

Сравнение Профилей Риска (Гипотетический Пациент)

Пациент с хорошим контролем гликемии (HbA1c < 7.0%) может иметь высокий риск из-за неклассических факторов, таких как высокий уровень ЛПС и "рисковый" генотип.

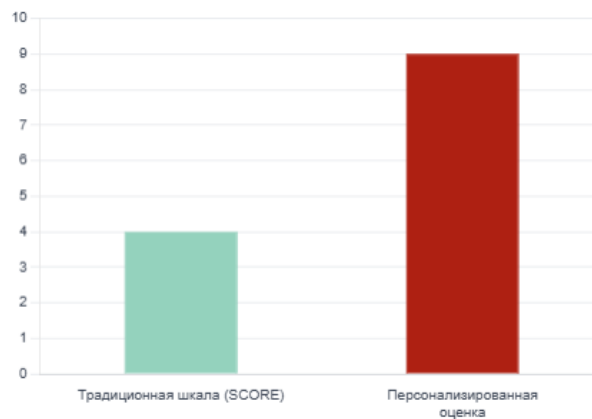


Рисунок 7.3.3 – Этап 2

Пациенты проходят непрерывное обучение в школах диабета. Схему инсулинотерапии подбирают индивидуально, при этом у пациентов с высокой гликемической вариабельностью рассматривают перевод на помповую терапию. Статины назначают своевременно, в адекватных дозах, ориентируясь на актуальные клинические рекомендации и уровень индивидуального риска.

Этап 4: Персонализированные нефармакологические вмешательства. На этом ключевом этапе алгоритма назначают таргетные лечебно-восстановительные вмешательства, направленные на коррекцию выявленных неклассических факторов риска. Когда преобладают нарушения кишечного барьера (высокий зонулин, высокий ЛПС, низкое соотношение ВР1/ЛСБ, носительство AA генотипа ТФР-β), назначают курсы бальнеотерапии с использованием минеральных вод. Рекомендуемая схема составляет два-три курса в год продолжительностью три-четыре недели каждый; такой режим укрепляет кишечный барьер и снижает антигенную нагрузку (рисунок 7.3.4).

Наличие у пациентов с СД1 низкоинтенсивного системного воспаления и атерогенной дислипидемии создает показания для курсового приема концентрата полифенолов винограда, необходимых для подавления воспалительных каскадов и снижения окислительного стресса, выступая в качестве патогенетического дополнения к основной фармакотерапии, однако, не являясь ее альтернативой.

На пятом этапе рекомендуется проведение генотип-ориентированной коррекции фармакотерапии, включающей тонкую настройку стандартной фармакотерапии с учетом генетического профиля пациента. Учитывая, что носители ТТ варианта гена IL-2 предрасположены к гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, они нуждаются в более жестком контроле артериального давления и раннем назначении ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II. Носители АА варианта гена TLR4 (Asp229Gly) отличаются достоверно повышенным уровнем VEGF-A и худшим гликемическим контролем по показателю HbA1c, что обуславливает потребность в более частом (минимум дважды в год) офтальмологическом наблюдении и возможном раннем начале анти-VEGF терапии при развитии пролиферативной ретинопатии.

Генотип GG полиморфизма TLR4 Asp229Gly ассоциирован с атерогенным липидным профилем (более высокие показатели общего холестерина и липопротеинов низкой плотности), а также с повышенным уровнем ингибитора активатора плазминогена первого типа, а также более высокой частотой ангиопатии нижних конечностей, поэтому такие пациенты нуждаются в интенсивном контроле липидного обмена и регулярном мониторинге состояния фибринолитической системы. Гетерозиготный генотип AG (TLR4 Asp229Gly) указывает на предрасположенность к нефропатии, что проявляется в резком повышении микроальбуминурии даже при относительно удовлетворительном гликемическом контроле, что обуславливает необходимость тщательного и регулярного скрининга почечной функции уже с момента постановки диагноза.

Этапы 3 и 4: Терапевтические Вмешательства

Этап 3: Фундаментальная Метаболическая Терапия

Обязательный базис для всех пациентов: обучение, контроль гликемии (инсулинотерапия, помпы) и липидов (статины).



Этап 4: Персонализированные Нефармакологические Вмешательства

Назначение таргетных процедур на основе доминирующего патологического процесса.



Путь 1: Нарушения Кишечного Барьера

При высоком уровне зонулина и ЛПС показаны курсы ****бальнеотерапии**** сульфатными минеральными водами (2-3 курса в год по 3-4 недели).



Путь 2: Системное Воспаление

При высоком СРБ и дислипидемии рекомендован курсовой прием ****концентрата полифенолов винограда****.

Рисунок 7.3.4 – Этапы 3 и 4

Заключительный шестой этап, замыкающий цикл, должен быть сосредоточен на динамическом и непрерывном характере алгоритма (рисунок 7.3.5). Суть этапа заключается в регулярном мониторинге, проводимом один-два раза в год, который

охватывает стандартные и расширенные биохимические и иммунологические показатели, к которым относится ЛПС, С-реактивный белок, ЛСБ и ВРІ. Повторные измерения дают возможность объективно оценить результативность предпринятых вмешательств.

Этап 6: Динамический Мониторинг и Итеративная Коррекция

Алгоритм представляет собой непрерывный цикл, позволяющий гибко управлять состоянием пациента.



Рисунок 7.3.5 – Этап 6

При выявлении отклонений необходимо своевременное изменение тактики ведения пациента с СД1, например, если питьевая бальнеотерапия нормализовала уровень липополисахаридов, однако С-реактивный белок остается повышенным,

логичным продолжением становится применение курса полифенолов винограда для прицельного воздействия на остаточное воспаление.

Итеративный, циклический подход обеспечивает гибкое управление состоянием пациента, позволяя реагировать на сдвиги в его сложном патофизиологическом профиле.

Резюме

Проведенный комплекс исследований позволил не только выявить и детально охарактеризовать новые, ранее недостаточно изученные аспекты патогенеза сосудистых осложнений при сахарном диабете 1-го типа, но и на их основе предложить принципиально новую, целостную стратегию «управления заболеванием». Было убедительно показано, что наряду с классическими, общепризнанными факторами риска, такими как гипергликемия и дислипидемия, ключевую, а зачастую и ведущую, роль в поражении сосудистого русла играет хроническая эндотоксиновая агрессия, обусловленная нарушением барьерной функции кишечника и прогрессирующим истощением эндогенных защитных систем организма. Выраженность этих процессов и, как следствие, индивидуальный профиль кардиоваскулярного риска в значительной степени детерминированы уникальным генетическим фоном каждого пациента.

Предложенный персонифицированный алгоритм лечебно-восстановительных и профилактических мероприятий является логической квинтэссенцией этой новой парадигмы. Он знаменует собой необходимый сдвиг акцента с унифицированного подхода, основанного на лечении "среднестатистического" пациента, на глубоко индивидуализированную стратегию, учитывающую уникальный метаболический, иммунологический и генетический профиль каждого конкретного больного. Интеграция в широкую клиническую практику оценки новых биомаркеров (ЛПС, ЛСБ, ВР1, зонулин) и доступного генетического тестирования позволяет проводить более точную,

многомерную стратификацию рисков и выявлять пациентов, нуждающихся в превентивной интенсификации терапии, задолго до появления клинических манифестаций осложнений. Включение в лечебный комплекс таргетных нефармакологических вмешательств, таких как бальнеотерапия и применение полифенолов (равно как и иных, ещё не верифицированных), открывает реальную возможность целенаправленно воздействовать на ключевые звенья патогенеза - кишечную проницаемость и системное воспаление, - которые часто остаются вне сферы влияния стандартной фармакотерапии.

Поэтапная реализация данного алгоритма в клинической практике способна кардинально изменить сам подход к ведению пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, перейдя от запоздалой и часто малоэффективной борьбы с уже развившимися, необратимыми осложнениями к их проактивному, патогенетически обоснованному предотвращению. Это, в свою очередь, имеет огромный потенциал не только для значительного снижения бремени сердечно-сосудистых заболеваний, но и для существенного улучшения продолжительности и, что не менее важно, качества жизни этой сложной и уязвимой категории пациентов. Безусловно, предложенная концепция и алгоритм требуют дальнейшей валидации и уточнения в рамках крупных проспективных многоцентровых исследований, однако уже сейчас они закладывают прочный теоретический и практический фундамент для новой эры в диабетологии - эры персонифицированной, предиктивной и превентивной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа, несмотря на более чем вековую историю инсулинотерапии, которая превратила его из фатального заболевания в управляемое хроническое состояние, остается одной из наиболее сложных и медико-социально значимых проблем современной медицины. Необходимость в кардинальном пересмотре существующих алгоритмов ведения данной категории пациентов обусловлен глобальным, неуклонным ростом заболеваемости, особенно среди детей и подростков, а также сохраняющимся высоким уровнем ранней инвалидизации и преждевременной смертности, обусловленным прогрессирующими сосудистыми осложнениями. Фундаментальные проспективные исследования в диабетологии, такие как DCCT/EDIC, неопровержимо доказали, что интенсивный гликемический контроль является краеугольным камнем профилактики микроангиопатий, но суровая реальность клинической практики и массив научных данных последних лет демонстрируют, что даже при достижении идеальных, эталонных показателей гликемии и липидного обмена у пациентов сохраняется значительный, так называемый «остаточный» сердечно-сосудистый риск. Это указывает на существование дополнительных, «неклассических» патогенетических механизмов, которые вносят существенный вклад в поражение сосудистого русла и требуют более глубокого изучения и разработки принципиально новых подходов к их диагностике и коррекции.

Настоящее диссертационное исследование было посвящено решению этой фундаментальной задачи: определению новых патофизиологических механизмов повышения кардиоваскулярного риска у пациентов с СД1 и научному обоснованию эффективности инновационных лечебно-восстановительных и профилактических технологий, направленных на их таргетную коррекцию. В работе была поставлена цель - не просто описать отдельные разрозненные факторы,

а попытаться построить целостную, многоуровневую и патогенетически обоснованную модель, интегрирующую метаболические, иммунные, воспалительные и генетические аспекты заболевания, и на ее основе разработать практически применимый персонифицированный алгоритм управления кардиоваскулярным риском при СД1.

Проведенный комплекс исследований позволил подтвердить непреходящую значимость классических факторов риска и выявить ключевую роль хронической эндотоксиновой агрессии, развивающейся на фоне нарушения барьерной функции кишечника. Было установлено, что хроническая гипергликемия, неотъемлемый атрибут СД1, инициирует сложный и многоступенчатый каскад патологических событий, который приводит к аномально высокой транслокации липополисахарида грамотрицательных бактерий из просвета кишечника в системный кровоток [22, 23].

Нами же установлено, что процесс «эндотоксиновой агрессии» усугубляется прогрессирующим нарушением и функциональным истощением эндогенных ЛПС-связывающих систем, врожденной генетической предрасположенностью, определяемой полиморфизмами генов ключевых регуляторных молекул, и сложным синергическим взаимодействием этих факторов с традиционными метаболическими нарушениями. Все это создает уникальный для каждого пациента патофизиологический фон, который, подобно мозаике, складывается в индивидуальную картину, определяющую траекторию развития, скорость прогрессирования и степень агрессивности сосудистых осложнений.

В ходе выполнения первой задачи исследования, посвященной всесторонней оценке классических факторов риска, было убедительно показано, что достижение целевых показателей гликемического и липидного контроля остается серьезнейшей и во многом нерешенной проблемой в реальной клинической практике. В обследованной нами когорте из 92 пациентов лишь малая доля - только 18% имели уровень гликированного гемоглобина ниже рекомендованных 7,0%, и только 21,7% - достигли целевых уровней липопротеидов низкой плотности.

Пациенты с неконтролируемой дислипидемией характеризовались более старшим возрастом, большим стажем заболевания и более высокой частотой артериальной гипертензии. Критически важным наблюдением стало выявление у этой группы статистически значимо более высоких уровней маркеров системного воспаления - С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Установленная нами прямая корреляционная связь между уровнем общего холестерина и СРБ ($\rho=0,307$; $p<0,05$) является ярким подтверждением того, что дислипидемия при СД1 - это не просто пассивное отложение липидов в интимае сосудов, но и активный процесс, поддерживающий хроническое низкоинтенсивное воспаление. Построенная регрессионная модель наглядно продемонстрировала, что с увеличением возраста и стажа заболевания шансы на достижение целевых показателей ЛПНП значительно снижаются, что указывает на кумулятивный, необратимый характер метаболических нарушений и их последствий.

Решение второй задачи исследования, направленной на определение роли липополисахарид-связывающих систем, стало центральным, стержневым звеном всей работы. Было установлено, что у пациентов с СД1 наблюдается глубокий, многокомпонентный дисбаланс систем врожденного иммунитета и местного гуморального мукозального иммунитета, ответственных за связывание эндотоксина. Мы зафиксировали статистически значимое повышение уровней провоспалительного липополисахарид-связывающего белка и растворимого рецептора sCD14, что является неопровержимым свидетельством хронической эндотоксиновой агрессии. Однако наиболее важной находкой стало выявление критического, почти семикратного, снижения концентрации протективного бактерицидного/повышающего проницаемость белка по сравнению со здоровыми лицами. ВР1 является естественным физиологическим антагонистом ЛСБ, он эффективно нейтрализует ЛПС, не запуская воспалительный каскад, и, более того, обладает собственными антиангиогенными свойствами. Глубокий дефицит формирует идеальную среду для персистирующей провоспалительной стимуляции эндотелия и других клеток-мишеней. Ситуация усугубляется нарушением

местного антиэндотоксинового иммунитета: у пациентов с СД1 уровень секреторного IgA в слюне достоверно снижен. Это указывает на ослабление защитного барьера слизистых оболочек и способствует усиленной транслокации ЛПС.

Третья задача исследования была посвящена изучению влияния генетических предикторов на клинико-лабораторные проявления СД1. Результаты исследования свидетельствуют о том, что полиморфизмы генов пациентов с СД1 выступают значимым фактором, модифицирующим патологические реакции, и дают основу для развития персонализированной медицины в области эндокринологии и восстановительной медицины.

Полиморфизм гена ТФР- β (Arg25Pro) ассоциирован с выраженной кишечной проницаемостью (высокий зонулин) и эндотелиальной дисфункцией (высокий эндотелин-1), что указывает на нарушение барьерной функции кишечника в сочетании с эндотелиальным повреждением. Генотип РР, напротив, связан с более выраженной дислипидемией.

АА полиморфизм гена TLR4 (Asp229Gly) связан с высоким уровнем VEGF-A и неудовлетворительным гликемическим контролем, в то время как генотип GG характеризуется атерогенным липидным профилем и повышенным PAI-1, что формирует высокий риск атеротромбоза. Гетерозиготный генотип AG ассоциирован с крайне высоким уровнем микроальбуминурии, указывающим на высокий риск нефропатии.

Носительство аллеля С полиморфизма гена VEGF (-634G/C) сопряжено со значительно сниженным уровнем протективного антиангиогенного белка ВР1, что потенциально создает условия для неконтролируемого неоангиогенеза в сетчатке.

Генотип ТТ полиморфизма гена IL-2 (T330G) связан с низкой продукцией IL-2 и ослаблением регуляторного звена иммунитета, а также ассоциирован со значимым повышением уровней ангиотензина-2 и ТФР- β . Все эти особенности характеризуют генотип ТТ как фактор риска развития артериальной гипертензии и профибротических процессов.

Полученные данные впервые устанавливают конкретные взаимосвязи между генетическими вариантами и клинико-патофизиологическими изменениями у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, существенно дополняя имеющиеся представления о патогенезе СД1 и формируя научную основу для генотип-ориентированной профилактики и терапии.

Решение четвертой, пятой и шестой задач было посвящено научному обоснованию и оценке эффективности новых лечебно-профилактических технологий, направленных на коррекцию выявленных неклассических факторов риска.

- Применение крымских минеральных вод, богатых гидрокарбонатами, в течение 30-дневного курса продемонстрировало высокую эффективность в снижении уровня системной эндотоксинемии. Было зафиксировано статистически значимое снижение концентрации циркулирующего ЛПС и, одновременно, повышение уровня ЛСБ, что свидетельствует об укреплении кишечного барьера и активации эндотоксин-связывающих систем (Рисунок 8.1). Важным плеiotропным эффектом стало достоверное снижение уровня аполипопротеина В-100, что имеет огромное значение для профилактики атеросклероза.
- Применение концентрата полифенолов винограда в течение 30 дней показало иной, но не менее важный спектр терапевтических эффектов. В этой группе наблюдалось выраженное системное противовоспалительное (достоверное снижение СРБ) и гиполипидемическое (достоверное снижение ЛПНП) действие. Механизм этого эффекта, вероятно, связан с прямым ингибированием провоспалительных сигнальных путей и мощными антиоксидантными свойствами полифенолов.

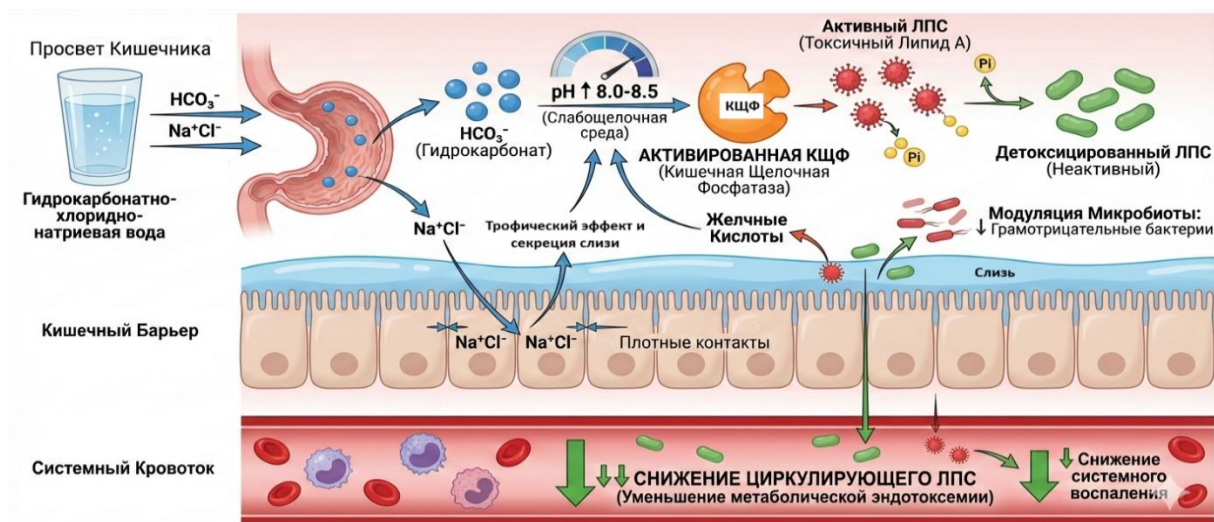


Рисунок 8.1 – Пути влияния минеральных вод на уровень ЛПС при СД1

Выявленная дихотомия эффектов - преимущественное воздействие минеральной воды на кишечный барьер и уровень ЛПС, а полифенолов - на системное воспаление и атерогенность липидов, - открывает широкие перспективы для их дифференцированного или комбинированного назначения для достижения максимального синергетического эффекта (таблица 8.1).

Таблица 8.1 – Влияние немедикаментозных методов на СД1

Немедикаментозный метод	Ключевые механизмы действия	Клинико-патогенетический эффект
Концентрат полифенолов винограда («Фэнокор»)	Подавление внутриклеточных провоспалительных сигнальных путей, в частности ядерного фактора транскрипции NF-κB. Выраженное антиоксидантное действие, препятствующее перекисному окислению липидов и образованию мелких плотных частиц ЛПНП.	Уменьшение системного низкоинтенсивного воспаления. Коррекция атерогенной дислипидемии и снижение атерогенности липидного профиля.

Продолжение таблицы 8.1

Крымские гидрокарбонатно-хлоридно-натриевые минеральные воды	Укрепление слизистого слоя кишечника (первого физического барьера) за счет стимуляции секреции холецистокинина и выработки муцина бокаловидными клетками. Активация кишечной щелочной фосфатазы, уменьшающей токсичность липида А. Стимуляция элиминации эндотоксина с желчью.	Уменьшение транслокации липополисахаридов в кровотоки и купирование системной эндотоксинемии. Восстановление резервов и компенсаторная активация эндотоксин-нейтрализующих систем. Снижение риска кардиоваскулярных осложнений.
--	--	---

Таким образом, на основе всестороннего анализа и синтеза полученных данных была сформирована новая, более полная и комплексная парадигма кардиоваскулярного риска при СД1. Она не отменяет, но существенно дополняет и углубляет классические представления, помещая в центр патогенеза ХЭА (рисунок 8.2). Этот процесс, возникающий на фоне повышенной кишечной проницаемости и усугубляемый дисбалансом и истощением ЛПС-связывающих систем, модулируемый индивидуальным генетическим фоном, запускает и поддерживает системное низкоинтенсивное воспаление, которое, в свою очередь, является универсальным триггером эндотелиальной дисфункции, профибротических процессов, патологического ангиогенеза и атеротромбоза, приводя к развитию всего спектра микро- и макрососудистых осложнений.

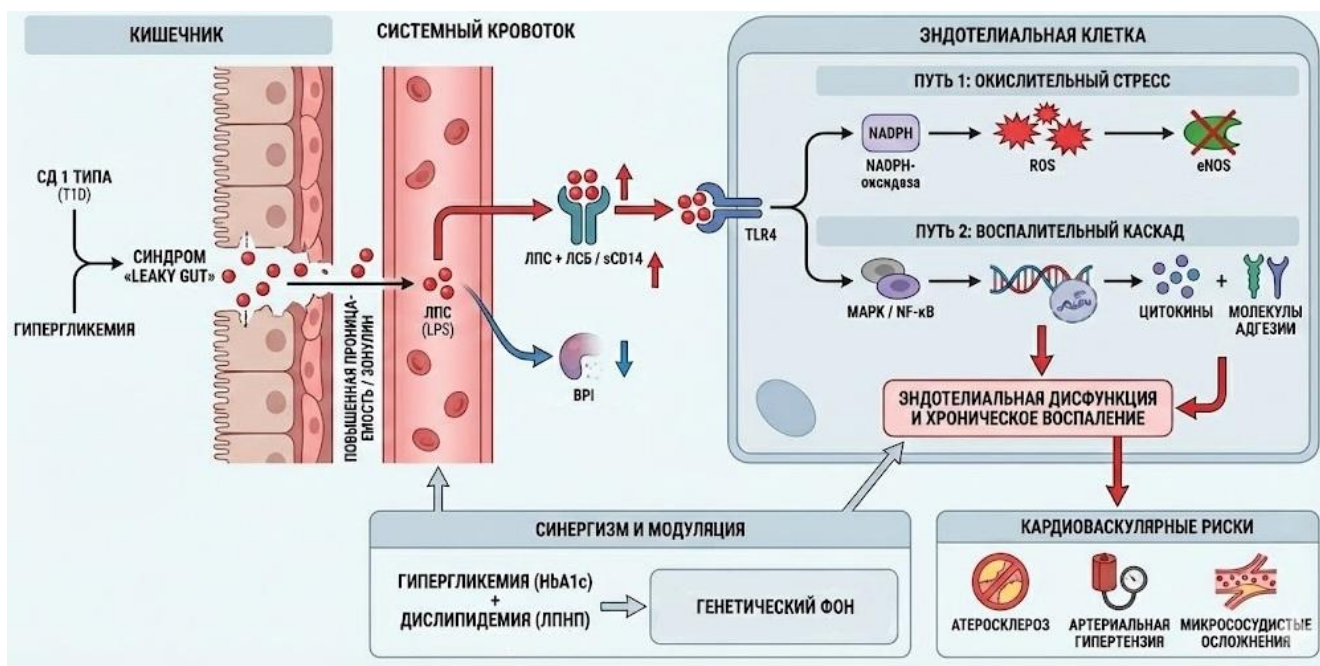


Рисунок 8.2 – Пути влияния ЛПС на патогенез сосудистых изменений при СД1

Логической квинтэссенцией проведенной работы стала разработка персонифицированного алгоритма лечебно-восстановительных и профилактических мероприятий. Данный алгоритм представляет собой пошаговую, динамическую и гибкую стратегию, включающую:

1. Углубленную комплексную оценку, интегрирующую наряду со стандартными обследованиями определение новых биомаркеров (вЧСРБ, ЛПС, ЛСБ, ВР1, зонулин) и прогностическое генотипирование (TLR4, ТФР-β, VEGF, IL-2) для создания полного «молекулярного паспорта» пациента.
2. Индивидуальную многофакторную стратификацию риска, позволяющую путём дополнения к традиционным шкалам оценки сердечно-сосудистого типа при СД1 использовать дополнительные критерии для выявления группы пациентов, требующих более активного наблюдения и вмешательства.
3. Базисную терапию как обязательная, незыблемая основа для всех пациентов, с акцентом на современные технологии, такие как помповая инсулинотерапия, для минимизации гликемической вариабельности.

4. Ранний генотип-ориентированный поиск микро- и макроvasкулярных осложнений.
5. Назначение персонифицированных нефармакологических вмешательств (бальнеотерапия, полифенолы) в группе пациентов с низкоинтенсивной эндотоксинемией и дисбалансом эндотоксин-связывающих систем.
6. Динамический мониторинг и итеративную коррекцию лечебной тактики на основе повторной оценки расширенного спектра биомаркеров, что превращает лечение в непрерывный, управляемый процесс.

Реализация данного алгоритма в клинической практике способна кардинально изменить сам подход к ведению пациентов с СД1, перейдя от запоздалой и часто малоэффективной борьбы с уже развившимися, необратимыми осложнениями к их проактивному, патогенетически обоснованному предотвращению. Это, в свою очередь, имеет большой потенциал не только для значительного снижения бремени сердечно-сосудистых заболеваний, но и для существенного улучшения продолжительности и, что не менее важно, качества жизни этой категории пациентов.

Безусловно, предложенная концепция и алгоритм требуют дальнейшей валидации и уточнения в рамках крупных проспективных многоцентровых исследований, однако уже сейчас они закладывают прочный теоретический и практический фундамент для новой эры в диабетологии - эры персонифицированной, предиктивной и превентивной медицины.

ВЫВОДЫ

1. Установлен критически низкий уровень достижения целевых показателей липидного обмена у пациентов с СД1: лишь 21,7% обследованных достигают рекомендованных уровней липопротеинов низкой плотности. Неудовлетворительный контроль дислипидемии напрямую ассоциирован с увеличением возраста, стажа заболевания и более высокой частотой артериальной гипертензии.

2. Неконтролируемая дислипидемия при СД1 сопряжена с более выраженным системным воспалительным процессом (в рамках показателей низкоинтенсивного воспаления), что подтверждается достоверно более высокими уровнями С-реактивного белка и СОЭ у пациентов, не достигших целевых значений ЛПНП, а также прямой корреляционной связью между уровнями общего холестерина и СРБ.

3. Доказано, что одним из ключевых звеньев патогенеза сосудистых осложнений при СД1 является хроническая эндотоксиновая агрессия и глубокий дисбаланс ЛПС-связывающих систем: на фоне повышения эндотоксин-реализующих маркеров ЛСБ и sCD14 происходит критическое, почти семикратное, снижение концентрации протективного бактерицидного/повышающего проницаемость белка.

4. Выявлен дефицит местного (мукозального) антиэндотоксинового иммунитета у пациентов с СД1, проявляющийся в достоверном снижении уровня секреторного IgA в слюне. Это указывает на ослабление защитного барьера слизистых оболочек и способствует увеличению транслокации ЛПС в системный кровоток.

5. Установлена гетерогенность кардиоваскулярного риска, детерминированная генетическими факторами. Полиморфизм гена ТФР-β (Arg25Pro) определяет различные патогенетические пути: генотип AA ассоциирован с риском эндотелиальной дисфункции на фоне повышенной

кишечной проницаемости, а генотип PP - с риском, обусловленным преимущественно атерогенной дислипидемией.

6. Полиморфизм гена TLR4 (Asp229Gly) ассоциирован с различными профилями сосудистых осложнений: генотип AA - с риском ретинопатии (высокий VEGF-A), генотип GG - с риском атеротромбоза (дислипидемия, высокий PAI-1), а гетерозиготный генотип AG - со специфическим риском развития диабетической нефропатии (высокая микроальбуминурия).

7. Доказана клиническая эффективность применения концентрата полифенолов винограда в качестве нефармакологического метода коррекции. 30-дневный курс привел к статистически значимому снижению уровня системного воспаления (СРБ на 21,4%) и улучшению атерогенного липидного профиля (ЛПНП на 7,7%) у пациентов с СД1 за счет прямого противовоспалительного и антиоксидантного действия.

8. Обоснована и подтверждена эффективность применения крымских минеральных вод для снижения эндотоксинемии. 30-дневный курс терапии приводит к достоверному снижению уровня циркулирующего ЛПС (на 26,5%) и аполипопротеина В-100 (на 8,2%), что свидетельствует об укреплении кишечного барьера и снижении атерогенного риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клиническую практику для оценки кардиоваскулярного риска у пациентов с СД1, в дополнение к стандартному определению гликированного гемоглобина и липидного профиля, рекомендуется включить оценку неклассических факторов риска. Целесообразно определение уровней высокочувствительного С-реактивного белка, липополисахарида, липополисахарид-связывающего белка, бактерицидного/повышающего проницаемость белка и зонулина для выявления групп высокого риска задолго до клинической манифестации осложнений.

2. С целью персонализации профилактических программ и раннего выявления предрасположенности к специфическим сосудистым осложнениям рекомендуется проведение прогностического генотипирования по полиморфизмам генов ТФР- β (Arg25Pro), TLR4 (Asp229Gly), VEGF (-634G/C) и IL-2 (T330G). Полученные данные следует использовать для формирования индивидуальных программ наблюдения и превентивной терапии.

- Пациентам с генотипами, ассоциированными с риском нефропатии и артериальной гипертензии (TLR4 AG, IL-2 TT), показано суточное мониторированные артериального давления и рассмотрение вопроса о более раннем назначении ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II.
- Пациентам с генотипами, ассоциированными с риском ретинопатии (TLR4 AA, VEGF -634G/C с аллелем C), рекомендуется более частое (не реже 2 раз в год) офтальмологическое наблюдение.

3. В комплексные программы лечения, реабилитации и профилактики СД1 рекомендуется включать таргетные нефармакологические вмешательства:

- При выявлении признаков нарушения кишечного барьера и повышенного уровня ЛПС (высокий зонулин, высокий ЛПС, генотип ТФР- β AA) показано назначение курсов бальнеотерапии с использованием гидрокарбонатных

минеральных вод (2-3 курса в год по 3-4 недели) для снижения эндотоксиновой нагрузки и укрепления кишечного барьера.

- При доминировании системного воспаления (высокий вчСРБ) и атерогенной дислипидемии рекомендуется курсовой прием концентрата полифенолов винограда для подавления воспалительных каскадов, снижения окислительного стресса и коррекции дислипидемии.

4. Учитывая выраженное позитивное влияние на маркеры воспаления, фиброза и ангиогенеза, следует шире рассматривать возможность перевода пациентов с СД1, особенно с высокой гликемической вариабельностью, на помповую инсулинотерапию не только как метод улучшения гликемического контроля, но и как патогенетически обоснованную стратегию снижения риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений.

5. Результаты диссертационного исследования целесообразно использовать при разработке новых клинических рекомендаций по ведению пациентов с СД1, а также внедрить в учебный процесс на кафедрах эндокринологии, внутренней медицины, патологической физиологии и медицинской реабилитации для подготовки студентов, ординаторов и повышения квалификации врачей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты проведенного исследования формируют теоретический и практический фундамент для перехода к персонафицированной стратегии управления кардиоваскулярным риском при сахарном диабете 1-го типа.

В дальнейшем необходимо проведение крупных проспективных многоцентровых исследований, которые позволили бы валидировать и уточнить предложенный персонафицированный алгоритм, подтвердив его эффективность в снижении частоты сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на протяжении длительного периода наблюдения.

Необходимо изучить характер отдаленных эффектов курсового применения минеральных вод и концентрата полифенолов винограда, что даст возможность оценить устойчивость воздействия немедикаментозных методов на показатели эндотоксинемии, системного воспаления и динамику прогрессирования микрососудистых осложнений. Возможно расширение спектра используемых в исследовании минеральных питьевых вод в зависимости от электролитного состава и уровня минерализации (например, сульфатных вод).

Требуется проведение исследований для углубления представлений о генетических детерминантах сосудистой патологии на расширенных выборках пациентов, что позволит подтвердить причинно-следственные связи между выявленными полиморфизмами генов TLR4, VEGF, IL-2, TФР-β и клиническими исходами, а также идентифицировать новые генетические маркеры риска. Также возможно расширение панели исследуемых полиморфизмов.

Перспективным направлением видится исследование потенциальной синергии между различными методами немедикаментозной коррекции, в особенности при комбинированном применении бальнеотерапии и полифенолов, с последующей оптимизацией схем их назначения.

Центральной задачей будущих работ остается поиск новых нефармакологических средств и мероприятий, направленных на нормализацию показателей системной эндотоксинемии и устранение хронической эндотоксиновой агрессии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ADA	-	Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association)
ANG2	-	Ангиотензин-2
АpoA-I	-	Аполипопротеин А-I
АpoB-100	-	Аполипопротеин В-100
BPI	-	Бактерицидный/повышающий проницаемость белок
DCCT	-	Исследование по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial)
EASD	-	Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes)
EDC	-	Питтсбургское эпидемиологическое исследование осложнений диабета (Epidemiology of Diabetes Complications)
EDIC	-	Исследование эпидемиологии диабетических вмешательств и осложнений (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)
eNOS	-	Эндотелиальная синтаза оксида азота
ESC	-	Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)
HbA1c	-	Гликированный гемоглобин
ICAM-1	-	Молекула межклеточной адгезии 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1)
IDF	-	Международная федерация диабета (International Diabetes Federation)
IL-2	-	Интерлейкин-2
IL-4	-	Интерлейкин-4

IL-6	-	Интерлейкин-6
Lp(a)	-	Лipoproteин (a)
MyD88	-	Фактор миелоидной дифференцировки 88
NF-κB	-	Ядерный фактор «каппа-би»
PAI-1	-	Ингибитор активатора плазминогена-1
sCD14	-	Растворимый рецептор CD14
TLR4	-	Толл-подобный рецептор 4-го типа (Toll-like receptor 4)
VCAM-1	-	Молекула адгезии сосудистых клеток 1 (Vascular cell adhesion molecule 1)
VEGF	-	Фактор роста эндотелия сосудов
АГ	-	Артериальная гипертензия
АД	-	Артериальное давление
АССЗ	-	Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
АФК	-	Активные формы кислорода
ДКА	-	Диабетический кетоацидоз
ДН	-	Диабетическая нефропатия
ДПН	-	Дистальная полинейропатия
ДР	-	Диабетическая ретинопатия
ИБС	-	Ишемическая болезнь сердца
ИЛ	-	Интерлейкин
ИМ	-	Инфаркт миокарда
ИМТ	-	Индекс массы тела
КАС	-	Кальцификация коронарных артерий
КИМС	-	Комплекс интима-медиа сонных артерий
КПГ	-	Конечные продукты повышенного гликирования
КТКА	-	Компьютерная томография коронарной артерии
ЛПВП	-	Лipoproteины высокой плотности
ЛПНП	-	Лipoproteины низкой плотности

ЛПОНП	-	Липопротеины очень низкой плотности
ЛПС	-	Липополисахарид
ЛСБ	-	Липополисахарид-связывающий белок
МАУ	-	Микроальбуминурия
мпЛПНП	-	Мелкие плотные липопротеины низкой плотности
МС	-	Метаболический синдром
НАДФН	-	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НИВ	-	Низкоинтенсивное воспаление
ОШ	-	Отношение шансов
ПЖ	-	Поджелудочная железа
РАН	-	Российская академия наук
РКИ	-	Рандомизированные контролируемые исследования
СД1	-	Сахарный диабет 1-го типа
СД2	-	Сахарный диабет 2-го типа
СКФ	-	Скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	-	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	-	С-реактивный белок
ССЗ	-	Сердечно-сосудистые заболевания
ССР	-	Сердечно-сосудистый риск
СТЗ	-	Стрептозотонин
ТГ	-	Триглицериды
тИФА	-	Твердофазный иммуноферментный анализ
ТФР- β	-	Трансформирующий фактор роста-бета
ФНО- α	-	Фактор некроза опухоли-альфа
ЭД	-	Эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	-	Электрокардиограмма
ЭТ-1	-	Эндотелин-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авидзба, А. М. Антиоксидантная активность продуктов переработки красных сортов винограда "Каберне-Совиньон", "Мерло", "Саперави» / А. М. Авидзба, А. В. Кубышкин, Т. И. Гугучкина [и др.] // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № 1. – С. 99–109.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М., 2023.
3. Аниховская, И. А. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении / И. А. Аниховская, И. М. Салахов, М. Ю. Яковлев // Вестник РАЕН. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 19-24.
4. Аниховская, И. А. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома / И. А. Аниховская, О. Н. Опарина, М. М. Яковлева, М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 2. – С. 87-91.
5. Аниховская, И. А. Эндотоксиновая теория атеросклероза / И. А. Аниховская, А. А. Кубатиев, М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2015. – Т. 41, № 1. – С. 106-116.
6. Арабидзе, Г. Г. Оценка 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний при диабете 2 типа в европе в новой модели SCORE2-Diabetes / Г. Г. Арабидзе, М. Н. Мамедов, Х. Р. Ахундова [и др.] // Сборник научных трудов III Межвузовской конференции по вопросам соматических заболеваний, Москва, 06–07 июня 2024 года. – Москва: Фонд содействия развитию кардиологии "Кардиопрогресс". – 2024. – С. 4.
7. Белоглазов, В. А. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия / В. А. Белоглазов, И. А. Яцков, Е. Д. Кумельский, В. В. Половинкина // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 320–326.

8. Белоглазов, В. А. Роль липополисахарида в формировании микроваскулярных осложнений при сахарном диабете 1–го типа / В. А. Белоглазов, И. А. Яцков, Д. И. Ульянова // Медицинская иммунология. – 2024. – Т. 26, № 6. – С. 1139–1148.
9. Воропай, А. А. Роль полиморфизма генов TLR2, TLR4 в формировании микрососудистых осложнений у подростков с сахарным диабетом 1–го типа / А. А. Воропай, М. А. Левкович, Г. А. Галкина, М. В. Комкова, М. В. Морозова // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 895–902.
10. Гордиенко, А. И. Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксинового иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа / А. И. Гордиенко, В. А. Белоглазов, А. В. Кубышкин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60, № 3. – С. 61–67.
11. Дедов, И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104–123.
12. Ефименко, Н. В. Эффективность курортной терапии с применением питьевых минеральных вод эссентукского типа при лечении неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2–го типа / Н. В. Ефименко, А. С. Кайсинова, Т. Е. Федорова, Л. А. Ботвинева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – Т. 92, № 3. – С. 14–17.
13. Жабоедов, Г. Д. Нарушение антиэндотоксинового иммунного статуса у больных диабетической ретинопатией с сахарным диабетом типа II / Г. Д. Жабоедов, А. И. Капаенко // Вестник офтальмологии. – 2006. – № 6. – С. 29–31.

14. Заднипрятый, И. В. Эффективность применения концентрата полифенолов винограда «Фэнокор» при гипоксическом повреждении миокарда / И. В. Заднипрятый, О. С. Третьякова, А. В. Кубышкин, Т. П. Сатаева // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 34–42.
15. Зайцев, Г. П. Фенольные компоненты винограда сорта Каберне–Совиньон винодельческих хозяйств Крыма / Г. П. Зайцев, В. Е. Мосолкова, Ю. В. Гришин [и др.] // Химия растительного сырья. – 2015. – № 2. – С. 187–193.
16. Зубкова, С. М. Механизмы физиологического и лечебного действия бальнеофакторов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2005. – № 5. – С. 3–10.
17. Катунина, Е. А. Комплексное влияние полифенолов на микробиом кишечника и пусковые механизмы нейродегенерации при болезни Паркинсона / Е. А. Катунина, А. М. Семенова, Д. А. Катунин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 1. – С. 38–44.
18. Курникова, И. А. Немедикаментозные методы в терапии эндокринных заболеваний: современное состояние проблемы / И. А. Курникова, Т. В. Кочемасова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–9. – С. 1858–1865.
19. Лагунова, Н. В. Эффективность санаторно–курортной реабилитации детей с сахарным диабетом 1 типа с включением бальнеотерапии / Н. В. Лагунова, И. А. Поленок, Т. Ф. Голубова // Таврический медико–биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 47–50.
20. Лаптев, Д. Н. Сахарный диабет 1 типа у детей: впереди взрослая жизнь // Сахарный диабет. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 18–25.
21. Мавлянова, К. Р. Маркеры хронического низкоинтенсивного воспаления и сывороточные уровни цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: ассоциации с временем в целевом диапазоне и

- вариабельностью гликемии / К. Р. Мавлянова, Ю. Ф. Семенова, Н. Б. Орлов, В. В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27, № 3. – С. 214–223.
22. Маркелова, М. М. Системная эндотоксинемия как базисный элемент адаптации, инициации системного воспаления и старения / М. М. Маркелова, С. Г. Морозов, А. С. Созинов, М. Ю. Яковлев // Успехи современной биологии. – 2024. – Т. 144, № 6. – С. 603–614.
23. Морозов, С. Г. Микробиота–ассоциированные заболевания как эндотоксин–инициированная патология или кишечный фактор индукции системного воспаления и прогрессирования старения / С. Г. Морозов, А. С. Созинов, М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2024. – Т. 50, № 3. – С. 138–157.
24. Мубаракшина, О. А. Эффективность применения природной минеральной воды «Donat» в комплексной терапии нарушений липидного и углеводного обменов / О. А. Мубаракшина, И. О. Елизарова, О. В. Черенкова // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 3. – С. 64–68.
25. Нероев, В. В. Локальная и системная продукция VEGF–А при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии / В. В. Нероев, О. В. Зайцева, Н. В. Балацкая, З. В. Курчаева // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 357–364.
26. Огороков, П. Л. Алиментарный фактор как вероятный индуктор воспаления или липидный компонент механизма транспорта кишечного эндотоксина / П. Л. Огороков, И. А. Аниховская, М. М. Яковлева [и др.] // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, № 6. – С. 105–112.
27. Огороков, П. Л. Кишечный эндотоксин как индуктор сахарного диабета 1–го типа / П. Л. Огороков, И. А. Аниховская, И. Е. Волков, М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2011. – Т. 37, № 2. – С. 138–141.
28. Пермяков, Н. К. Острая почечная недостаточность (участие эндотоксина в патогенезе) / Н. К. Пермяков, М. Ю. Яковлев, В. В. Шляпников

- // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1989. – Т. 33, № 6. – С. 77-80.
29. Пермяков, Н. К. Патология органов пищеварения и системная эндотоксинемия / Н. К. Пермяков, М. Ю. Яковлев // Архив патологии. – 1989. – Т. 51, № 12. – С. 74-79.
30. Пермяков, Н. К. Эндотоксин кишечной микрофлоры в патологии печени / Н. К. Пермяков, М. Ю. Яковлев, А. А. Миронюк // Архив патологии. – 1989. – Т. 51, № 9. – С. 3-9.
31. Покусаева, Д. П. Влияние системной эндотоксинемии на структуру стенки брахиоцефальных артерий или потенциальная клиническая модель оценки эффективности антивозрастных мероприятий / Д. П. Покусаева, И. А. Аниховская, С. Г. Морозов, М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2024. – Т. 50, № 2. – С. 101–109.
32. Расческов, А. А. Определение этиологии эндотоксиновой агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно–профилактического процесса / А. А. Расческов, М. М. Маркелова, И. А. Аниховская [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 3. – С. 467–475.
33. Самсонова, Н. А. Питьевые минеральные воды в сочетании с лазерорефлексотерапией в комплексном курортном лечении больных сахарным диабетом, осложненным микроангиопатией / Н. А. Самсонова, Л. А. Ботвинева // Курортная медицина. – 2012. – № 1. – С. 49–55.
34. Таримов, К. О. Сравнительный анализ коррекции морфофункциональных нарушений в сердечно–сосудистой системе при моделированном метаболическом синдроме / К. О. Таримов, М. В. Субботкин, А. А. Куланова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 208–219.
35. Черноусова, И. В. Полифенолы виноградной грозди, качественный и количественный состав, технологический запас / И. В. Черноусова, В. Е.

- Мосолкова, Г. П. Зайцев [и др.] // Химия растительного сырья. – 2022. – № 3. – С. 291–300.
36. Шкляев, А. Е. Нефрологические аспекты бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» при сахарном диабете 2–го типа / А. Е. Шкляев, Д. Д. Казарин, Ю. В. Горбунов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 5. – С. 87–95.
37. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия, гомеостаз и общая патология. – М.: Наука, 2021. – 184 с.
38. Яковлев, М. Ю. "Эндотоксиновая агрессия" как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М. Ю. Яковлев // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 31–40.
39. Afroz, R. Lipopolysaccharide acting via toll–like receptor 4 transactivates the TGF– β receptor in vascular smooth muscle cells / R. Afroz, H. Kumarapperuma, Q. V. N. Nguyen [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2022. – Vol. 79, No. 2. – P. 121.
40. Ahmad, M. N. The cardiovascular complications of diabetes: a striking link through protein glycation / M. N. Ahmad, A. I. Farah, T. M. Al–Qirim // Rom J Intern Med. – 2020. – Vol. 58, No. 4. – P. 188–198.
41. Ahola, A. J. Association between adherence to dietary recommendations and high–sensitivity C–reactive protein level in type 1 diabetes / A. J. Ahola, M. Saraheimo, R. Freese [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2017. – Vol. 126. – P. 122–128.
42. Ahuja, M. Orai1–Mediated Antimicrobial Secretion from Pancreatic Acini Shapes the Gut Microbiome and Regulates Gut Innate Immunity / M. Ahuja, D. M. Schwartz, M. Tandon [et al.] // Cell Metabolism. – 2017. – Vol. 25, No. 3. – P. 635–646.
43. Al–Hussaini, H. Effects of trans–resveratrol on type 1 diabetes–induced up–regulation of apoptosis and mitogen–activated protein kinase signaling in

- retinal pigment epithelium of Dark Agouti rats / H. Al-Hussaini, R. S. Kittaneh, N. Kilarkaje // *Eur J Pharmacol.* – 2021. – Vol. 904. – P. 174167.
44. Almeida, F. K. Severe forms of retinopathy predict the presence of subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes subjects / F. K. Almeida, J. F. Esteves, J. L. Gross, K. Biavatti, T. C. Rodrigues // *Arq Bras Cardiol.* – 2011. – Vol. 97, No. 4. – P. 346–349.
45. Amar, J. Soluble CD14 and aortic stiffness in a population-based study / J. Amar, J. B. Ruidavets, C. B. D. Sollier [et al.] // *J Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, No. 10. – P. 1869–1877.
46. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2008 // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31, Suppl 1. – P. S12–S54.
47. Ameziane, N. Association of the Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism with acute coronary events / N. Ameziane, T. Beillat, P. Verpillat [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2003. – Vol. 23, No. 12. – P. e61–e4.
48. Amor, A. J. Advanced lipoprotein profile disturbances in type 1 diabetes mellitus: a focus on LDL particles / A. J. Amor, E. Castelblanco, M. Hernández [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – Vol. 19. – P. 126.
49. An, Y. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction / Y. An, B. Xu, S. Wan [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2023. – Vol. 22. – P. 237.
50. Arbour, N. C. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans / N. C. Arbour, E. Lorenz, B. C. Schutte [et al.] // *Nat Genet.* – 2000. – Vol. 25, No. 2. – P. 187–191.
51. Aravindhan, V. Chronic Endotoxemia in Subjects with Type-1 Diabetes Is Seen Much before the Onset of Microvascular Complications / V. Aravindhan, V. Mohan, N. Arunkumar, S. Sandhya, S. Babu // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10, No. 9. – P. e0137618.

52. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379, No. 16. – P. 1540–1550.
53. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379, No. 16. – P. 1529–1539.
54. Atkinson, F. S. International tables of glycemic index and glycemic load values 2021: a systematic review / F. S. Atkinson, J. C. Brand–Miller, K. Foster–Powell [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2021. – Vol. 114, No. 5. – P. 1625–1632.
55. Aw, W. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus / W. Aw, S. Fukuda // *Journal of Diabetes Investigation.* – 2017. – Vol. 9, No. 1. – P. 5–12.
56. Bagheri, A. Protective effect of quercetin on alteration of antioxidant genes expression and histological changes in the dental pulp of the streptozotocin–diabetic rats / A. Bagheri, S. Ebrahimpour, N. Nourbakhsh [et al.] // *Arch Oral Biol.* – 2021. – Vol. 125. – P. 105088.
57. Baigent, C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta–analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, No. 9753. – P. 1670–1681.
58. Baigent, C. Efficacy and safety of cholesterol–lowering treatment: prospective meta–analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P. M. Kearney [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, No. 9493. – P. 1267–1278.
59. Balistreri, C. R. Role of TLR4 polymorphisms in inflammatory responses: implications for unsuccessful aging / C. R. Balistreri, G. Candore, F. Listì [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2007. – Vol. 1119. – P. 203–207.

60. Barber, T. M. Implications of Resveratrol in Obesity and Insulin Resistance: A State-of-the-Art Review / T. M. Barber, S. Kabisch, H. S. Randeve [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, No. 14. – P. 2870.
61. Basic, M. Loss of CD14 leads to disturbed epithelial–B cell crosstalk and impairment of the intestinal barrier after *E. coli* Nissle monoassociation / M. Basic, M. Buettner, L. M. Keubler // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8. – P. 719.
62. Bažil, V. Structural relationship between the soluble and membrane-bound forms of human monocyte surface glycoprotein CD 14 / V. Bažil, M. Baudyš, I. Hilgert [et al.] // *Mol Immunol*. – 1989. – Vol. 26, No. 7. – P. 657–662.
63. Bebu, I. The relationship of blood glucose with cardiovascular disease is mediated over time by traditional risk factors in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study / I. Bebu, B. H. Braffett, R. Pop–Busui [et al.] // *Diabetologia*. – 2017. – Vol. 60, No. 10. – P. 2084–2091.
64. Behl, T. Exploring the multifaceted role of TGF- β signaling in diabetic complications / T. Behl, A. Gupta, A. Sehgal [et al.] // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2022. – Vol. 29, No. 24. – P. 35643–35656.
65. Berman, A. Y. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials / A. Y. Berman, R. A. Motechin, M. Y. Wiesenfeld, M. K. Holz // *NPJ Precis Oncol*. – 2017. – Vol. 1. – P. 35.
66. Berneis, K. K. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity / K. K. Berneis, R. M. Krauss // *J Lipid Res*. – 2002. – Vol. 43, No. 9. – P. 1363–1379.
67. Bhatt, D. L. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia / D. L. Bhatt, P. G. Steg, M. Miller [et al.] // *N Engl J Med*. – 2018. – Vol. 380, No. 1. – P. 11–22.
68. Bjornstad, P. Relation of combined non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B with atherosclerosis in adults with type 1 diabetes mellitus / P. Bjornstad, R. H. Eckel, L. Pyle [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2015. – Vol. 116, No. 7. – P. 1057–1062.

69. Bjornstad, P. Serum uromodulin predicts less coronary artery calcification and diabetic kidney disease over 12 years in adults with type 1 diabetes: the CACTI study / P. Bjornstad, P. Wiromrat, R. J. Johnson [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41, No. 12. – P. 2576–2584.
70. Blair, J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIPI RCT / J. Blair, A. McKay, C. Ridyard [et al.] // *Health Technology Assessment*. – 2018. – Vol. 22, No. 42. – P. 1–112.
71. Blair, J. C. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation / J. C. Blair, A. McKay, C. Ridyard [et al.] // *BMJ*. – 2019. – Vol. 365. – P. 11226.
72. Blum, S. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implications for probiotic bacteria? / S. Blum, E. J. Schiffrin // *Curr Issues Intest Microbiol*. – 2003. – Vol. 4, No. 2. – P. 53–60.
73. Böhm, F. The importance of endothelin–1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease / F. Böhm, J. Pernow // *Cardiovascular Research*. – 2007. – Vol. 76, No. 1. – P. 8–18.
74. Bonner, A. Solution structure of human secretory component and implications for biological function / A. Bonner, C. Perrier, B. Corthésy, S. J. Perkins // *J Biol Chem*. – 2007. – Vol. 282, No. 23. – P. 16969–16980.
75. Borch–Johnsen, K. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus / K. Borch–Johnsen, S. Kreiner // *Br Med J (Clin Res Ed)*. – 1987. – Vol. 294, No. 6588. – P. 1651–1654.
76. Borén, J. Low–density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European atherosclerosis society consensus panel / J. Borén, M. Chapman, R. Krauss [et al.] // *Eur Heart J*. – 2020. – Vol. 41, No. 24. – P. 2313–2330.

77. Bottinger, E. P. TGF- β in renal injury and disease // *Semin Nephrol.* – 2007. – Vol. 27, No. 3. – P. 309–320.
78. Boulanger, C. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide / C. Boulanger, T. F. Lüscher // *The Journal of Clinical Investigation.* – 1990. – Vol. 85, No. 2. – P. 587–590.
79. Branger, J. Inhibition of coagulation, fibrinolysis, and endothelial cell activation by a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor during human endotoxemia / J. Branger, B. Van den Blink, S. Weijer [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 101, No. 11. – P. 4446–4448.
80. Brandes, R. P. Role of increased production of superoxide anions by NAD(P)H oxidase and xanthine oxidase in prolonged endotoxemia / R. P. Brandes, G. Koddenberg, W. Gwinner [et al.] // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33, No. 5. – P. 1243–1249.
81. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54, No. 6. – P. 1615–1625.
82. Bucciarelli, L. RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease / L. Bucciarelli, T. Wendt, L. Rong [et al.] // *Cell Mol Life Sci.* – 2002. – Vol. 59, No. 7. – P. 1117–1128.
83. Calabrese, C. M. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus: The Effect of Mediterranean Diet / C. M. Calabrese, A. Valentini, G. Calabrese // *Frontiers in Nutrition.* – 2021. – Vol. 7. – P. 612773.
84. Calderon Martinez, E. Insulin Pump Therapy vs Multiple Daily Insulin Injections for Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. Calderon Martinez, J. L. Castillo, S. Z. Saji [et al.] // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16, No. 1.
85. Cani, P. D. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice / P. D.

- Cani, R. Bibiloni, C. Knauf [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57, No. 6. – P. 1470–1481.
86. Cannon, C. P. Ezetimibe plus a statin after acute coronary syndromes / C. P. Cannon, M. A. Blazing, E. Braunwald // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373, No. 15. – P. 1476–1477.
87. Carey, R. M. Newly recognized components of the renin–angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation / R. M. Carey, H. M. Siragy // *Endocrine Reviews*. – 2003. – Vol. 24, No. 3. – P. 261–271.
88. Ceriello, A. Glucagon–like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes / A. Ceriello, A. Novials, E. Ortega [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, No. 8. – P. 2346–2350.
89. Ceriello, A. Effects of pramlintide on postprandial glucose excursions and measures of oxidative stress in patients with type 1 diabetes / A. Ceriello, L. Piconi, L. Quagliaro [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28, No. 3. – P. 632–637.
90. Chen, G. C–type natriuretic peptide attenuates LPS–induced endothelial activation: involvement of p38, Akt, and NF– κ B pathways / G. Chen, J. Zhao, Y. Yin [et al.] // *Amino Acids*. – 2014. – Vol. 46, No. 12. – P. 2653–2663.
91. Chen, H. Y. Effect of high glucose on TLR4 signaling in monocytes and the intervention mechanism of statin / H. Y. Chen [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 144, Suppl 1. – P. S49.
92. Chen, J. Q. Toll–like receptor pathways in autoimmune diseases / J. Q. Chen, P. Szodoray, M. Zeher // *Clin Rev Allergy Immunol*. – 2016. – Vol. 50, No. 1. – P. 1–17.
93. Chen, T. Macrophage–derived myeloid differentiation protein 2 plays an essential role in ox–LDL–induced inflammation and atherosclerosis / T. Chen, W. Huang, J. Qian [et al.] // *EBioMedicine*. – 2020. – Vol. 53. – P. 102706.
94. Chen, T.–S. Adipose–Derived Stem Cells Preincubated with Green Tea EGCG Enhance Pancreatic Tissue Regeneration in Rats with Type 1 Diabetes

- through ROS/Sirt1 Signaling Regulation / T.-S. Chen, W.-Y. Liao, C.-W. Huang, C.-H. Chang // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, No. 6. – P. 3165.
95. Chen, W. Conversion of peripheral CD4+CD25– naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF–beta induction of transcription factor Foxp3 / W. Chen, W. Jin, N. Hardegen [et al.] // *J Exp Med*. – 2003. – Vol. 198, No. 12. – P. 1875–1886.
96. Chen, W. P. Resveratrol enhances insulin secretion by blocking K(ATP) and K(V) channels of beta cells / W. P. Chen, T. C. Chi, L. M. Chuang, M. J. Su // *Eur J Pharmacol*. – 2007. – Vol. 568, No. 1–3. – P. 269–277.
97. Cheng, H. (–)–Epicatechin regulates blood lipids and attenuates hepatic steatosis in rats fed high–fat diet / H. Cheng, N. Xu, W. Zhao [et al.] // *Mol Nutr Food Res*. – 2017. – Vol. 61, No. 11.
98. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy of cholesterol–lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta–analysis / P. M. Kearney, L. Blackwell [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371, No. 9607. – P. 117–125.
99. Chopyk, D. M. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders / D. M. Chopyk, A. Grakoui // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, No. 3. – P. 849–863.
100. Choy, K. W. Paeonol Attenuates LPS–Induced Endothelial Dysfunction and Apoptosis by Inhibiting BMP4 and TLR4 Signaling Simultaneously but Independently / K. W. Choy, Y. S. Lau, D. Murugan [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2018. – Vol. 364, No. 3. – P. 420–432.
101. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all–cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta–analysis / K. Matsushita, M. van der Velde [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375, No. 9731. – P. 2073–2081.

102. Ciesielska, A. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS–induced pro–inflammatory signaling / A. Ciesielska, M. Matyjek, K. Kwiatkowska // *Cell Mol Life Sci.* – 2021. – Vol. 78, No. 4. – P. 1233–1261.
103. Collins, R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol–lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo–controlled trial / R. Collins, J. Armitage, S. Parish [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361, No. 9374. – P. 2005–2016.
104. Conway, B. Is glycaemia or insulin dose the stronger risk factor for coronary artery disease in type 1 diabetes? / B. Conway, T. Costacou, T. Orchard // *Diab Vasc Dis Res.* – 2009. – Vol. 6, No. 4. – P. 223–230.
105. Coquerel, D. Gene deletion of protein tyrosine phosphatase 1B protects against sepsis–induced cardiovascular dysfunction and mortality / D. Coquerel, R. Neviere, E. Delile [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014. – Vol. 34, No. 5. – P. 1032–1044.
106. Corrêa, T. A. F. The Two–Way Polyphenols–Microbiota Interactions and Their Effects on Obesity and Related Metabolic Diseases / T. A. F. Corrêa, M. M. Rogero, N. M. A. Hassimotto, F. M. Lajolo // *Front Nutr.* – 2019. – Vol. 6. – P. 188.
107. Costacou, T. Progression of coronary artery calcium in type 1 diabetes mellitus / T. Costacou, D. Edmundowicz, C. Prince [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2007. – Vol. 100, No. 10. – P. 1543–1547.
108. Costacou, T. High–density lipoprotein cholesterol in diabetes: is higher always better? / T. Costacou, R. W. Evans, T. J. Orchard // *J Clin Lipidol.* – 2011. – Vol. 5, No. 5. – P. 387–394.
109. Crasto, W. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes / W. Crasto, V. Patel, M. J. Davies, K. Khunti // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2021. – Vol. 50, No. 3. – P. 431–455.

110. Crespo, P. V. Effects of Sodium Chloride–Rich Mineral Water on Intestinal Epithelium. Experimental Study / P. V. Crespo, F. Campos, M. Leal, F. Maraver // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – Vol. 18, No. 6. – P. 3261.
111. Cubedo, J. Glycoproteome of human apolipoprotein A–I: N– and O–glycosylated forms are increased in patients with acute myocardial infarction / J. Cubedo, T. Padró, L. Badimon // *Transl Res*. – 2014. – Vol. 164, No. 3. – P. 209–222.
112. Cui, S. Kaempferol protects lipopolysaccharide–induced inflammatory injury in human aortic endothelial cells (HAECs) by regulation of miR–203 / S. Cui, J. Tang, S. Wang, L. Li // *Biomed Pharmacother*. – 2019. – Vol. 115. – P. 108888.
113. Cui, Y. AFM study of the differential inhibitory effects of the green tea polyphenol (–)–epigallocatechin–3–gallate (EGCG) against Gram–positive and Gram–negative bacteria / Y. Cui, Y. J. Oh, J. Lim [et al.] // *Food Microbiology*. – 2012. – Vol. 29, No. 1. – P. 80–87.
114. Dabelea, D. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study / D. Dabelea, G. Kinney, J. K. Snell–Bergeon [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52, No. 11. – P. 2833–2839.
115. Dai, X. Quercetin and quercitrin protect against cytokine induced injuries in RINm5F β –cells via the mitochondrial pathway and NF– κ B signaling / X. Dai, Y. Ding, Z. Zhang [et al.] // *Int J Mol Med*. – 2013. – Vol. 31, No. 1. – P. 265–271.
116. Dasu, M. R. High glucose induces toll–like receptor expression in human monocytes: mechanism of activation / M. R. Dasu, S. Devaraj, L. Zhao [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57, No. 11. – P. 3090–3098.
117. Davies, M. J. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies, D. A. D’Alessio, J. Fradkin [et al.] // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61, No. 12. – P. 2461–2498.

118. Dayang, E. Z. Identification of LPS–Activated Endothelial Subpopulations With Distinct Inflammatory Phenotypes and Regulatory Signaling Mechanisms / E. Z. Dayang, J. Plantinga, B. Ter Ellen [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1169.
119. de Araújo Farias, V. TGF–beta and mesenchymal stromal cells in regenerative medicine, autoimmunity and cancer / V. de Araújo Farias, A. B. Carrillo–Gálvez, F. Martín, P. Anderson // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2018. – Vol. 43. – P. 25–37.
120. de Boer, I. H. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association / I. H. de Boer, S. Bangalore, A. Benetos [et al.] // *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40, No. 9. – P. 1273–1284.
121. de Boer, I. H. Long–term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort / I. H. de Boer, T. C. Rue, P. A. Cleary [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2011. – Vol. 171, No. 5. – P. 412–420.
122. de Ferranti, S. D. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association / S. D. de Ferranti, I. H. de Boer, V. Fonseca [et al.] // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37, No. 10. – P. 2843–2863.
123. de Kort, S. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? / S. de Kort, D. Keszthelyi, A. A. M. Masclee // *Obesity Reviews.* – 2011. – Vol. 12, No. 6. – P. 449–458.
124. de Sá Coutinho, D. Anti–Inflammatory Effects of Resveratrol: Mechanistic Insights / D. de Sá Coutinho, M. T. Pacheco, R. L. Frozza, A. Bernardi // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19, No. 6. – P. 1812.
125. Dean, J. D. Treatment of dyslipoproteinaemia in diabetes mellitus / J. D. Dean, P. N. Durrington // *Diabet Med.* – 1996. – Vol. 13, No. 4. – P. 297–312.

126. Deckert, V. Inhibition by cholesterol oxides of NO release from human vascular endothelial cells / V. Deckert, A. Brunet, F. Lantoin [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1998. – Vol. 18, No. 7. – P. 1054–1060.
127. Del Chierico, F. Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role / F. Del Chierico, N. Rapini, A. Deodati [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2022. – Vol. 23, No. 23. – P. 14650.
128. DeLeo, F. R. Neutrophils exposed to bacterial lipopolysaccharide upregulate NADPH oxidase assembly / F. R. DeLeo, J. Renee, S. McCormick [et al.] // *J Clin Invest.* – 1998. – Vol. 101, No. 2. – P. 455–463.
129. Denimal, D. Impairment of the Ability of HDL From Patients With Metabolic Syndrome but Without Diabetes Mellitus to Activate eNOS: Correction by S1P Enrichment / D. Denimal, S. Monier, M. C. Brindisi [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2017. – Vol. 37, No. 5. – P. 804–811.
130. Denimal, D. Significant abnormalities of the HDL phosphosphingolipidome in type 1 diabetes despite normal HDL cholesterol concentration / D. Denimal, J. P. Pais de Barros, J. M. Petit [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 241, No. 2. – P. 752–760.
131. Desouza, C. V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events / C. V. Desouza, G. B. Bolli, V. Fonseca // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33, No. 6. – P. 1389–1394.
132. Devaraj, S. Increased levels of ligands of Toll-like receptors 2 and 4 in type 1 diabetes / S. Devaraj, M. R. Dasu, S. H. Park, I. Jialal // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52, No. 8. – P. 1665–1668.
133. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Study 30-year follow-up // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39, No. 5. – P. 686–693.

134. Di Marco, M. Short- and long-term beneficial effects of medicinal mineral water administration / M. Di Marco, A. M. P. De Novellis, V. Carluccio [et al.] // *Environ Geochem Health*. – 2020. – Vol. 42, No. 2. – P. 353–364.
135. Dragan, S. Polyphenols-rich natural products for treatment of diabetes / S. Dragan, F. Andrica, M. C. Serban, R. Timar // *Curr Med Chem*. – 2015. – Vol. 22, No. 1. – P. 14–22.
136. Durrington, P. N. Serum high density lipoprotein cholesterol in diabetes mellitus: an analysis of factors which influence its concentration // *Clin Chim Acta*. – 1980. – Vol. 104, No. 1. – P. 11–23.
137. Durrington, P. N. Serum high density lipoprotein cholesterol subfractions in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Clin Chim Acta*. – 1982. – Vol. 120, No. 1. – P. 21–28.
138. Earle, K. A. Lipopolysaccharide-Induced VEGF Production and Ambient Oxidative Stress in Type 2 Diabetes / K. A. Earle, K. Zitouni, J. Nourooz-Zadeh // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2019. – Vol. 104, No. 1. – P. 1–6.
139. Edfeldt, K. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation / K. Edfeldt, J. Swedenborg, G. K. Hansson, Z. q. Yan // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, No. 10. – P. 1158–1161.
140. ElSayed, N. A. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2023 / N. A. ElSayed, G. Aleppo, V. R. Aroda [et al.] // *Diabetes Care*. – 2023. – Vol. 46, Suppl 1. – P. S1–S4.
141. Emerging Risk Factors Consortium. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375, No. 9709. – P. 132–140.
142. Endemann, D. H. Endothelial Dysfunction / D. H. Endemann, E. L. Schiffrin // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2004. – Vol. 15, No. 8. – P. 1983–1992.

143. Esser, N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes / N. Esser, S. Legrand–Poels, J. Piette [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014. – Vol. 105, No. 2. – P. 141–150.
144. Etxeberria, U. Impact of polyphenols and polyphenol–rich dietary sources on gut microbiota composition / U. Etxeberria, A. Fernández–Quintela, F. I. Milagro [et al.] // *J Agric Food Chem.* – 2013. – Vol. 61, No. 40. – P. 9517–9533.
145. Fahrman, E. R. Severe hypoglycemia and coronary artery calcification during the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study / E. R. Fahrman, L. Adkins, C. J. Loader [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2015. – Vol. 107, No. 2. – P. 280–289.
146. Fan, J. TLR4 signaling induces TLR2 expression in endothelial cells via neutrophil NADPH oxidase / J. Fan, R. S. Frey, A. B. Malik // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 112, No. 8. – P. 1234–1243.
147. Fasano, A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin–mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases // *F1000Research.* – 2020. – Vol. 9. – P. 69.
148. Fattah, H. The potential role of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 1 diabetes mellitus / H. Fattah, V. Vallon // *Drugs.* – 2018. – Vol. 78, No. 7. – P. 717–726.
149. Faure, E. Bacterial lipopolysaccharide activates NF– κ B through toll–like receptor 4 (TLR4) in cultured human dermal endothelial cells differential expression of TLR4 and TLR–2 in endothelial cells / E. Faure, O. Equils, P. A. Sieling [et al.] // *J Biol Chem.* – 2000. – Vol. 275, No. 15. – P. 11058–11063.
150. Fedulovs, A. Association of Endotoxemia with Low–Grade Inflammation, Metabolic Syndrome and Distinct Response to Lipopolysaccharide in Type 1 Diabetes / A. Fedulovs, L. Pahirko, K. Jekabsons [et al.] // *Biomedicines.* – 2023. – Vol. 11, No. 12. – P. 3269.

151. Feehley, T. What's LPS Got to Do with It? A Role for Gut LPS Variants in Driving Autoimmune and Allergic Disease / T. Feehley, P. Belda-Ferre, C. R. Nagler // *Cell Host Microbe*. – 2016. – Vol. 19, No. 5. – P. 572–574.
152. Feingold, K. R. Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity / K. R. Feingold, J. L. Funk, A. H. Moser [et al.] // *Infect Immun*. – 1995. – Vol. 63, No. 5. – P. 2041–2046.
153. Fekih, O. Can paraoxonase 1 polymorphisms (L55 M and Q192 R) protect children with type 1 diabetes against lipid abnormalities? / O. Fekih, S. Triki, I. Hellara [et al.] // *J Clin Lipidol*. – 2014. – Vol. 8, No. 3. – P. 249–255.
154. Feldman, F. Efficacy of Polyphenols in the Management of Dyslipidemia: A Focus on Clinical Studies / F. Feldman, M. Koudoufio, Y. Desjardins [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, No. 2. – P. 672.
155. Ferreira, I. Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction as predictors of pulse pressure and incident hypertension in type 1 diabetes: a 20 year life-course study in an inception cohort / I. Ferreira, P. Hovind, C. G. Schalkwijk [et al.] // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61, No. 1. – P. 231–241.
156. Ferronato, S. Expression of TLR4–PTGE2 signaling genes in atherosclerotic carotid plaques and peripheral blood / S. Ferronato, A. Scuro, S. Fochi [et al.] // *Mol Biol Rep*. – 2019. – Vol. 46, No. 1. – P. 1317–1321.
157. Flegel, W. A. Inhibition of endotoxin-induced activation of human monocytes by human lipoproteins / W. A. Flegel, A. Wölpl, D. N. Männel, H. Northoff // *Infect Immun*. – 1989. – Vol. 57, No. 7. – P. 2237–2245.
158. Flegel, W. A. Prevention of endotoxin-induced monokine release by human low- and high-density lipoproteins and by apolipoprotein AI / W. A. Flegel, M. Baumstark, C. Weinstock [et al.] // *Infect Immun*. – 1993. – Vol. 61, No. 12. – P. 5140–5146.
159. Forbes, J. M. Mechanisms of diabetic complications / J. M. Forbes, M. E. Cooper // *Physiol Rev*. – 2013. – Vol. 93, No. 1. – P. 137–188.

160. Förstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W. C. Sessa // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, No. 7. – P. 829–837.
161. Frangogiannis, N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis // *J Exp Med*. – 2020. – Vol. 217, No. 3. – P. e20190103.
162. Francisco, V. The Flavone Luteolin Inhibits Liver X Receptor Activation / V. Francisco, A. Figueirinha, G. Costa [et al.] // *J Nat Prod*. – 2016. – Vol. 79, No. 5. – P. 1423–1428.
163. Frej, C. A shift in ApoM/S1P between HDL-particles in women with type 1 diabetes mellitus is associated with impaired anti-inflammatory effects of the ApoM/S1P complex / C. Frej, A. J. Mendez, M. Ruiz [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2017. – Vol. 37, No. 6. – P. 1194–1205.
164. Frey, E. Soluble CD14 participates in the response of cells to lipopolysaccharide / E. Frey, D. Miller, T. G. Jahr [et al.] // *J Exp Med*. – 1992. – Vol. 176, No. 6. – P. 1665–1671.
165. Fu, Z. Epigallocatechin gallate delays the onset of type 1 diabetes in spontaneous non-obese diabetic mice / Z. Fu, W. Zhen, J. Yuskavage, D. Liu // *Br J Nutr*. – 2011. – Vol. 105, No. 8. – P. 1218–1225.
166. Garud, M. S. Gallic acid attenuates type I diabetic nephropathy in rats / M. S. Garud, Y. A. Kulkarni // *Chem Biol Interact*. – 2018. – Vol. 282. – P. 69–76.
167. Gavin, P. G. Intestinal Metaproteomics Reveals Host-Microbiota Interactions in Subjects at Risk for Type 1 Diabetes / P. G. Gavin, J. A. Mullaney, D. Loo [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41, No. 10. – P. 2178–2186.
168. Gerstein, H. C. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals / H. C. Gerstein, J. F. Mann, Q. Yi [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286, No. 4. – P. 421–426.
169. Ghiadoni, L. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction / L. Ghiadoni, D. Versari, C. Giannarelli [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2008. – Vol. 14, No. 35. – P. 3715–3722.

170. Giacco, F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // *Circulation Research*. – 2010. – Vol. 107, No. 9. – P. 1058–1070.
171. Gibbs, L. S. Mn and Cu/Zn SOD expression in cells from LPS-sensitive and LPS-resistant mice / L. S. Gibbs, P. J. Del Vecchio, J. B. Shaffer // *Free Radic Biol Med*. – 1992. – Vol. 12, No. 2. – P. 107–111.
172. Gilbert, R. E. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? / R. E. Gilbert, M. E. Cooper // *Kidney International*. – 1999. – Vol. 56, No. 5. – P. 1627–1637.
173. Gomes, J. M. G. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review / J. M. G. Gomes, J. A. Costa, R. C. G. Alfenas // *Metabolism*. – 2017. – Vol. 68. – P. 133–144.
174. Gorabi, A. M. Implications for the role of lipopolysaccharide in the development of atherosclerosis / A. M. Gorabi, N. Kiaie, A. Khosrojerdi [et al.] // *Trends Cardiovasc Med*. – 2022. – Vol. 32, No. 8. – P. 525–533.
175. Gorst, C. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Gorst, C. S. Kwok, S. Aslam [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, No. 12. – P. 2354–2369.
176. Gourgari, E. Low cholesterol efflux capacity and abnormal lipoprotein particles in youth with type 1 diabetes: a case control study / E. Gourgari, M. P. Playford, U. Campia [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2018. – Vol. 17, No. 1. – P. 158.
177. Griendling, K. K. NAD (P) H oxidase: role in cardiovascular biology and disease / K. K. Griendling, D. Sorescu, M. Ushio-Fukai // *Circ Res*. – 2000. – Vol. 86, No. 5. – P. 494–501.
178. Groschwitz, K. R. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis / K. R. Groschwitz, S. P. Hogan // *J Allergy Clin Immunol*. – 2009. – Vol. 124, No. 1. – P. 3–20.
179. Grotendorst, G. R. Production of transforming growth factor beta by human peripheral blood monocytes and neutrophils / G. R. Grotendorst, G. Smale,

- D. Pencev // *Journal of cellular physiology.* – 1989. – Vol. 140, No. 2. – P. 396–402.
180. Grylls, A. The role of gut microbiota in the regulation of cardiovascular homeostasis / A. Grylls [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, No. 7. – P. e020687.
181. Gubern, C. Natural antibiotics and insulin sensitivity: the role of bactericidal/permeability-increasing protein / C. Gubern, A. López-Bermejo, J. Biarnés [et al.] // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55, No. 1. – P. 216–224.
182. Guha, M. LPS induction of gene expression in human monocytes / M. Guha, N. Mackman // *Cell Signal.* – 2001. – Vol. 13, No. 2. – P. 85–94.
183. Gupta, N. Diabetic retinopathy and VEGF / N. Gupta, S. Mansoor, A. Sharma [et al.] // *Open Ophthalmol J.* – 2013. – Vol. 7. – P. 4–10.
184. Hadi, H. A. R. Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome / H. A. R. Hadi, C. S. Carr, J. Al Suwaidi // *Vascular Health and Risk Management.* – 2005. – Vol. 1, No. 3. – P. 183–198.
185. Hanssen, N. M. Higher levels of advanced glycation endproducts in human carotid atherosclerotic plaques are associated with a rupture-prone phenotype / N. M. Hanssen, K. Wouters, M. S. Huijberts [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35, No. 17. – P. 1137–1146.
186. Harjutsalo, V. Risk of coronary artery disease and stroke according to sex and presence of diabetic nephropathy in type 1 diabetes / V. Harjutsalo, M. C. Thomas, C. Forsblom, P. H. Groop, FinnDiane Study Group // *Diabetes Obes Metab.* – 2018. – Vol. 20, No. 11. – P. 2659–2664.
187. Hashimoto, R. JAK–STAT–dependent regulation of scavenger receptors in LPS-activated murine macrophages / R. Hashimoto, R. Kakigi, Y. Miyamoto [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2020. – Vol. 871. – P. 172940.
188. He, Y. LPS/TLR4 Signaling Enhances TGF- β Response Through Downregulating BAMBI During Prostatic Hyperplasia / Y. He, Z. Ou, X. Chen [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 27051.

189. Heine, H. The biology of endotoxin / H. Heine, E. T. Rietschel, A. J. Ulmer // *Mol. Biotechnol.* – 2001. – Vol. 19, No. 3. – P. 279–296.
190. Heo, S. K. LPS induces inflammatory responses in human aortic vascular smooth muscle cells via Toll-like receptor 4 expression and nitric oxide production / S. K. Heo, H. J. Yun, E. K. Noh [et al.] // *Immunol Lett.* – 2008. – Vol. 120, No. 1–2. – P. 57–64.
191. Herbst, A. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in children with type 1 diabetes: a multicenter study of 23,251 patients / A. Herbst, O. Kordonouri, K. O. Schwab [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30, No. 8. – P. 2098–2100.
192. Herder, C. Systemic inflammation and the progression of diabetic polyneuropathy / C. Herder [et al.] // *Diabetes.* – 2018. – Vol. 67, No. 12. – P. 2636–2646.
193. Herder, C. Markers of Inflammation and Their Association With Complications in Individuals With Type 1 Diabetes / C. Herder [et al.] // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, No. 8. – P. 1533–1541.
194. Hero, C. Association between use of lipid-lowering therapy and cardiovascular diseases and death in individuals with type 1 diabetes / C. Hero, A. Rawshani, A. M. Svensson [et al.] // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39, No. 6. – P. 996–1003.
195. Hero, C. LDL cholesterol is not a good marker of cardiovascular risk in type 1 diabetes / C. Hero, A. M. Svensson, P. Gidlund [et al.] // *Diabet Med.* – 2016. – Vol. 33, No. 3. – P. 316–323.
196. Hervert-Hernández, D. Dietary Polyphenols and Human Gut Microbiota: a Review / D. Hervert-Hernández, I. Goñi // *Food Reviews International.* – 2011. – Vol. 27, No. 2. – P. 154–169.
197. Hills, C. E. The role of TGF- β and epithelial-to mesenchymal transition in diabetic nephropathy / C. E. Hills, P. E. Squires // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2011. – Vol. 22, No. 3. – P. 131–139.

198. Hinck, A. P. Structural biology and evolution of the TGF- β family / A. P. Hinck, T. D. Mueller, T. A. Springer // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2016. – Vol. 8, No. 12. – P. a022103.
199. Hippenstiel, S. Rho proteins and the p38-MAPK pathway are important mediators for LPS-induced interleukin-8 expression in human endothelial cells / S. Hippenstiel, S. Soeth, B. Kellas [et al.] // *Blood*. – 2000. – Vol. 95, No. 10. – P. 3044–3051.
200. Hoffman, R. P. Glycemic variability predicts inflammation in adolescents with type 1 diabetes / R. P. Hoffman, A. S. Dye, H. Huang, J. A. Bauer // *J Pediatr Endocrinol Metab*. – 2016. – Vol. 29, No. 10. – P. 1129–1133.
201. Hoffmann, S. C. Association of a promoter polymorphism of the IL-2 gene with severity of disease in rheumatoid arthritis / S. C. Hoffmann, E. M. Stanley, E. D. Cox [et al.] // *Genes Immun*. – 2002. – Vol. 3, No. 8. – P. 480–484.
202. Hoffmanová, I. Serological markers of enterocyte damage and apoptosis in patients with celiac disease, autoimmune diabetes mellitus and diabetes mellitus type 2 / I. Hoffmanová, D. Sánchez, V. Hábová [et al.] // *Physiol Res*. – 2015. – Vol. 64, No. 4. – P. 537–546.
203. Holte, K. B. Undiagnosed coronary artery disease in long-term type 1 diabetes. The Dialong study / K. B. Holte, M. Svanteson, K. F. Hanssen [et al.] // *J Diabetes Complicat*. – 2019. – Vol. 33, No. 3. – P. 245–251.
204. Hu, S. Clinical Outcome and Cost-Effectiveness Analysis of CSII Versus MDI in Children and Adolescent With Type 1 Diabetes Mellitus in a Public Health Care System of China / S. Hu, H. Yang, Z. Chen [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 604028.
205. Hu, Z. Targeting AMPK Signaling by Dietary Polyphenols in Cancer Prevention / Z. Hu, M. Li, Y. Cao [et al.] // *Mol Nutr Food Res*. – 2022. – Vol. 66, No. 2. – P. e2100732.

206. Huang, J. Glycomic analysis of high density lipoprotein shows a highly sialylated particle / J. Huang, H. Lee, A. Zivkovic [et al.] // *J Proteome Res.* – 2014. – Vol. 13, No. 2. – P. 681–691.
207. Huang, L. PCSK9 Promotes Endothelial Dysfunction During Sepsis Via the TLR4/MyD88/NF- κ B and NLRP3 Pathways / L. Huang, Y. Li, Z. Cheng [et al.] // *Inflammation.* – 2023. – Vol. 46, No. 1. – P. 115–128.
208. Huang, Q. Association between Metabolic Syndrome and Microvascular Complications in Chinese Adults with Type 1 Diabetes Mellitus / Q. Huang, D. Yang, H. Deng [et al.] // *Diabetes Metab J.* – 2022. – Vol. 46, No. 1. – P. 93–103.
209. Huxley, R. R. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis / R. R. Huxley, S. A. Peters, G. D. Mishra, M. Woodward // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3, No. 3. – P. 198–206.
210. IDF DIABETES ATLAS 9-th edition 2019. Chapter 3. Global picture.
211. Iglarz, M. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction / M. Iglarz, M. Clozel // *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* – 2007. – Vol. 50, No. 6. – P. 621–628.
212. Ishigame, H. Excessive Th1 responses due to the absence of TGF- β signaling cause autoimmune diabetes and dysregulated Treg cell homeostasis / H. Ishigame, L. A. Zenewicz, S. Sanjabi [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – Vol. 110, No. 17. – P. 6961–6966.
213. Jamiolkowska, M. Impact of real-time continuous glucose monitoring use on glucose variability and endothelial function in adolescents with type 1 diabetes: new technology–new possibility to decrease cardiovascular risk? / M. Jamiolkowska, I. Jamiolkowska, W. Luczynski [et al.] // *J Diabetes Res.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 4385312.
214. Jangde, N. RAGE and its ligands: from pathogenesis to therapeutics / N. Jangde, R. Ray, V. Rai // *Crit Rev Clin Lab Sci.* – 2020. – Vol. 57, No. 8. – P. 555–575.

215. Jayashree, B. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes / B. Jayashree, Y. S. Bibin, D. Prabhu [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2014. – Vol. 388, No. 1–2. – P. 203–210.
216. Jenkins, A. J. Lipoproteins, glycooxidation and diabetic angiopathy / A. J. Jenkins, J. D. Best, R. L. Klein, T. J. Lyons // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2004. – Vol. 20, No. 5. – P. 349–368.
217. Jenkins, A. J. Apolipoprotein–defined lipoproteins and apolipoproteins: associations with abnormal albuminuria in type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Cohort / A. J. Jenkins, J. Yu, P. Alaupovic [et al.] // *J Diabetes Complicat.* – 2013. – Vol. 27, No. 5. – P. 447–453.
218. Jeon, Y. D. The Effect of Aronia Berry on Type 1 Diabetes In Vivo and In Vitro / Y. D. Jeon, S. H. Kang, K. H. Moon [et al.] // *J Med Food.* – 2018. – Vol. 21, No. 3. – P. 244–253.
219. Jersmann, H. P. Synthesis and surface expression of CD14 by human endothelial cells / H. P. Jersmann, C. S. Hii, G. L. Hodge, A. Ferrante // *Infect Immun.* – 2001. – Vol. 69, No. 1. – P. 479–485.
220. Ji, X. Bioactive compounds from herbal medicines to manage dyslipidemia / X. Ji, S. Shi, B. Liu [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2019. – Vol. 118. – P. 109338.
221. Jia, G. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease / G. Jia, J. R. Sowers // *Hypertension.* – 2021. – Vol. 78, No. 5. – P. 1197–1205.
222. Jialal, I. Global Toll–like Receptor 4 Knockout Results in Decreased Renal Inflammation, Fibrosis and Podocyte Injury in Streptozotocin–Induced Diabetic Nephropathy / I. Jialal, A. M. Major, S. Devaraj // *Exp Diabetes Res.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 437030.

223. Jin, M. Hydroxysafflor yellow A attenuate lipopolysaccharide-induced endothelium inflammatory injury / M. Jin, C. Y. Sun, B. X. Zang // *Chin J Integr Med.* – 2016. – Vol. 22, No. 1. – P. 36–41.
224. Joint British Societies' Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3) // *Heart.* – 2014. – Vol. 100, Suppl 2. – P. ii1–ii67.
225. Ju, H. p38 MAPK inhibitors ameliorate target organ damage in hypertension: Part 1. p38 MAPK-dependent endothelial dysfunction and hypertension / H. Ju, D. J. Behm, S. Nerurkar [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2003. – Vol. 307, No. 3. – P. 932–938.
226. Jung, R. G. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / R. G. Jung, P. Motazedian, F. D. Ramirez [et al.] // *Thrombosis J.* – 2018. – Vol. 16. – P. 12.
227. Kamstrup, P. R. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction / P. R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, R. Steffensen, B. G. Nordestgaard // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301, No. 22. – P. 2331–2339.
228. Karnati, H. K. TLR4 signalling pathway: MyD88 independent pathway up-regulation in chicken breeds upon LPS treatment / H. K. Karnati, S. R. Pasupuleti, R. Kandi [et al.] // *Vet Res Commun.* – 2015. – Vol. 39, No. 1. – P. 73–78.
229. Karpova, T. Blockade of Toll-like receptor 4 (TLR4) reduces oxidative stress and restores phospho-ERK1/2 levels in Leydig cells exposed to high glucose / T. Karpova, A. A. de Oliveira, H. Naas [et al.] // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 245. – P. 117365.
230. Kasikara, C. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis / C. Kasikara, A. C. Doran, B. Cai, I. Tabas // *J Clin Invest.* – 2018. – Vol. 128, No. 7. – P. 2713–2723.
231. Kelesidis, T. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1

- infection / T. Kelesidis, M. A. Kendall, O. O. Yang [et al.] // *J Infect Dis.* – 2012. – Vol. 206, No. 10. – P. 1558–1567.
232. Kelly, A. Regulation of Innate and Adaptive Immunity by TGF β / A. Kelly, S. A. Houston, E. Sherwood [et al.] // *Adv Immunol.* – 2017. – Vol. 134. – P. 137–233.
233. Khalil, M. M. Role of Zonulin level as new metabolic biomarker in diabetes mellitus patients and associated complications / M. M. Khalil, H. A. Ali, M. A. H. Al-Hilo // *AIP Conference Proceedings.* – 2022. – Vol. 2386. – P. 030013.
234. Khunti, K. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study / K. Khunti, M. Davies, A. Majeed [et al.] // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38, No. 2. – P. 316–322.
235. Kiechl, S. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study / S. Kiechl, G. Egger, M. Mayr [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, No. 8. – P. 1064–1070.
236. Kiechl, S. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis / S. Kiechl, E. Lorenz, M. Reindl [et al.] // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 347, No. 3. – P. 185–192.
237. Kim, E. Y. Lipopolysaccharide inhibits transforming growth factor- β 1-stimulated Smad6 expression by inducing phosphorylation of the linker region of Smad3 through a TLR4-IRAK1-ERK1/2 pathway / E. Y. Kim, B. C. Kim // *FEBS Letters.* – 2011. – Vol. 585, No. 5. – P. 779–785.
238. Kim, H. J. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging / H. J. Kim, H. Kim, J. H. Lee, C. Hwangbo // *Immun Ageing.* – 2023. – Vol. 20, No. 1. – P. 67.
239. Kitchens, R. L. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions / R. L. Kitchens, P. A. Thompson // *J Endotoxin Res.* – 2005. – Vol. 11, No. 4. – P. 225–229.

240. Klein–Szanto, A. Keep recycling going: new approaches to reduce LDL–C / A. Klein–Szanto, D. Bassi // *Biochem Pharmacol.* – 2019. – Vol. 164. – P. 336–341.
241. Kobori, M. Quercetin suppresses immune cell accumulation and improves mitochondrial gene expression in adipose tissue of diet–induced obese mice / M. Kobori, Y. Takahashi, M. Sakurai [et al.] // *Mol Nutr Food Res.* – 2016. – Vol. 60, No. 2. – P. 300–312.
242. Kolluru, G. K. eNOS phosphorylation in health and disease / G. K. Kolluru, J. H. Siamwala, S. Chatterjee // *Biochimie.* – 2010. – Vol. 92, No. 9. – P. 1186–1198.
243. Kollerits, B. Lipoprotein(a) as a predictor of cardiovascular disease in a prospectively followed cohort of patients with type 1 diabetes / B. Kollerits, M. Auinger, V. Reisig [et al.] // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29, No. 7. – P. 1661–1663.
244. Kong, X. J. Regulation of Cu, Zn–superoxide dismutase in bovine pulmonary artery endothelial cells / X. J. Kong, B. L. Fanburg // *J Cell Physiol.* – 1992. – Vol. 153, No. 3. – P. 491–497.
245. Kramer, C. K. Diabetic retinopathy predicts all–cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta–analysis of observational studies / C. K. Kramer, T. C. Rodrigues, L. H. Canani [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, No. 5. – P. 1238–1244.
246. Kumar, P. The Battle of LPS Clearance in Host Defense vs. Inflammatory Signaling / P. Kumar, E. A. Schroder, M. V. S. Rajaram [et al.] // *Cells.* – 2024. – Vol. 13, No. 18. – P. 1590.
247. Kvakan, H. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II–induced cardiac damage / H. Kvakan, M. Kleinewietfeld, F. Qadri [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, No. 22. – P. 2904–2912.

248. Kyrgios, I. Suboptimal glycaemic control enhances the risk of impaired prothrombotic state in youths with type 1 diabetes mellitus / I. Kyrgios, I. Maggana, S. Giza [et al.] // *Diabetes Vasc Dis Res.* – 2014. – Vol. 11, No. 3. – P. 208–216.
249. Lacombe, A. Antimicrobial action of the American cranberry constituents; phenolics, anthocyanins, and organic acids, against *Escherichia coli* O157:H7 / A. Lacombe, V. C. H. Wu [et al.] // *International Journal of Food Microbiology.* – 2010. – Vol. 139, No. 1–2. – P. 102–107.
250. Lassenius, M. I. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation / M. I. Lassenius, K. H. Pietiläinen, K. Kaartinen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, No. 8. – P. 1809–1815.
251. Lavoie, J. L. Minireview: Overview of the renin–angiotensin system – an endocrine and paracrine system / J. L. Lavoie, C. D. Sigmund // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144, No. 6. – P. 2179–2183.
252. Lee, J. H. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic beta–cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor–kappaB signaling pathway / J. H. Lee, M. Y. Song, E. K. Song [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58, No. 2. – P. 344–351.
253. Lee, S. M. Prevention and treatment of diabetes with resveratrol in a non–obese mouse model of type 1 diabetes / S. M. Lee, H. Yang, D. M. Tartar [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54, No. 5. – P. 1136–1146.
254. Leiter, L. A. Efficacy and safety of alirocumab in insulin–treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: the ODYSSEY DM–INSULIN randomized trial / L. A. Leiter, B. Cariou, D. Muller–Wieland [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2017. – Vol. 19, No. 12. – P. 1781–1792.
255. Lepper, P. M. Association of lipopolysaccharide–binding protein and coronary artery disease in men / P. M. Lepper, C. Schumann, K. Triantafilou [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, No. 1. – P. 25–31.

256. Lespagnol, E. Early Endothelial Dysfunction in Type 1 Diabetes is accompanied by an impairment of Vascular Smooth Muscle Function: A Meta-Analysis / E. Lespagnol, L. Dauchet, M. Pawlak-Chaouch [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 203.
257. Levine, D. M. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein / D. M. Levine, T. S. Parker, T. M. Donnelly [et al.] // *Proc Natl Acad Sci*. – 1993. – Vol. 90, No. 24. – P. 12040–12044.
258. Li, B. Opportunities and challenges of polyphenols and polysaccharides for type 1 diabetes intervention / B. Li, L. L. Pan, X. Pan [et al.] // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2024. – Vol. 64, No. 10. – P. 2811–2823.
259. Li, C. Protective effect of cyanidin-3-O-glucoside on neonatal porcine islets / C. Li, B. Yang, Z. Xu [et al.] // *J Endocrinol*. – 2017. – Vol. 235, No. 3. – P. 237–249.
260. Li, J. H. Advanced glycation end products activate Smad signaling via TGF-beta-independent mechanisms in mesangial cells and fibroblasts: implications for diabetic nephropathy / J. H. Li, X. R. Huang, H. J. Zhu [et al.] // *FASEB J*. – 2004. – Vol. 18, No. 1. – P. 176–178.
261. Li, L. Grape and wine polymeric polyphenols: Their importance in enology / L. Li, B. Sun // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2019. – Vol. 59, No. 4. – P. 563–579.
262. Li, L. Endothelin-1 increases vascular superoxide via endothelin(A)-NADPH oxidase pathway in low-renin hypertension / L. Li, G. D. Fink, S. W. Watts [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, No. 7. – P. 1053–1058.
263. Li, T. The elevated expression of TLR4 and MMP9 in human abdominal aortic aneurysm tissues and its implication / T. Li, X. Li, X. Liu [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2021. – Vol. 21, No. 1. – P. 378.
264. Li, X. Y. Tetramethylpyrazine suppresses interleukin-8 expression in LPS-stimulated human umbilical vein endothelial cell by blocking ERK, p38 and nuclear factor-kappaB signaling pathways / X. Y. Li, J. L. He, H. T. Liu [et al.] // *J Ethnopharmacol*. – 2009. – Vol. 125, No. 1. – P. 83–89.

265. Liang, C. F. Toll-like receptor 4 mutation protects obese mice against endothelial dysfunction by decreasing NADPH oxidase isoforms 1 and 4 / C. F. Liang, J. T. Liu, Y. Wang [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2013. – Vol. 33, No. 4. – P. 777–784.
266. Liang, W. Intestinal Cathelicidin Antimicrobial Peptide Shapes a Protective Neonatal Gut Microbiota Against Pancreatic Autoimmunity / W. Liang, E. Enée, C. Andre-Vallee [et al.] // *Gastroenterology.* – 2022. – Vol. 162, No. 4. – P. 1288–1302.e16.
267. Libby, P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson // *Nature.* – 2011. – Vol. 473, No. 7347. – P. 317–325.
268. Lim, K. H. Toll-like receptor signaling / K. H. Lim, L. M. Staudt // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2013. – Vol. 5, No. 1. – P. a011247.
269. Lind, M. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study / M. Lind, A. Pivodic, A. M. Svensson [et al.] // *BMJ.* – 2019. – Vol. 366. – P. 14894.
270. Lind, M. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes / M. Lind, A. M. Svensson, M. Kosiborod [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371, No. 21. – P. 1972–1982.
271. Liu, H. T. Chitosan oligosaccharides inhibit the expression of interleukin-6 in lipopolysaccharide-induced human umbilical vein endothelial cells through p38 and ERK1/2 protein kinases / H. T. Liu, W. M. Li, X. Y. Li [et al.] // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2010. – Vol. 106, No. 5. – P. 362–371.
272. Liu, X. Lipopolysaccharide binding protein, obesity status and incidence of metabolic syndrome: a prospective study among middle-aged and older Chinese / X. Liu, L. Lu, P. Yao [et al.] // *Diabetologia.* – 2014. – Vol. 57, No. 9. – P. 1834–1841.

273. Liu, Y. Anthocyanins' effects on diabetes mellitus and islet transplantation / Y. Liu, Q. Wang, K. Wu [et al.] // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2023. – Vol. 63, No. 33. – P. 12102–12125.
274. Livak, K. J. Analysis of relative gene expression data using real–time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method / K. J. Livak, T. D. Schmittgen // *Methods.* – 2001. – Vol. 25, No. 4. – P. 402–408.
275. Loffredo, L. Is there an association between atherosclerotic burden, oxidative stress, and gut–derived lipopolysaccharides? / L. Loffredo, V. Ivanov, N. Ciobanu [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2020. – Vol. 33, No. 16. – P. 1147–1158.
276. Long, S. A. Defects in IL–2R signaling contribute to diminished maintenance of FOXP3+ regulatory T–cells in type 1 diabetes / S. A. Long, K. Cerosaletti, P. L. Bollyky [et al.] // *Diabetes.* – 2010. – Vol. 59, No. 2. – P. 407–415.
277. Low Wang, C. C. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus–mechanisms, management, and clinical considerations / C. C. Low Wang, C. N. Hess, W. R. Hiatt, A. B. Goldfine // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133, No. 24. – P. 2459–2502.
278. Lu, Y. C. LPS/TLR4 signal transduction pathway / Y. C. Lu, W. C. Yeh, P. S. Ohashi // *Cytokine.* – 2008. – Vol. 42, No. 2. – P. 145–151.
279. Luca, S. V. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites / S. V. Luca, I. Macovei, A. Bujor [et al.] // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2020. – Vol. 60, No. 4. – P. 626–659.
280. Luevano–Contreras, C. Dietary advanced glycation end products and aging / C. Luevano–Contreras, K. Chapman–Novakofski // *Nutrients.* – 2010. – Vol. 2, No. 12. – P. 1247–1265.
281. Lyons, T. J. Nuclear magnetic resonance–determined lipoprotein subclass profile in the DCCT/EDIC cohort: associations with carotid intima–media

- thickness / T. J. Lyons, A. J. Jenkins, D. Zheng [et al.] // *Diabet Med.* – 2006. – Vol. 23, No. 9. – P. 955–966.
282. Ma, J. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension / J. Ma, H. Li // *Front Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1082.
283. Maahs, D. M. Relationship between cystatin C and coronary artery atherosclerosis progression differs by type 1 diabetes / D. M. Maahs, J. K. Snell–Bergeon, J. E. Hokanson [et al.] // *Diabetes Technol Ther.* – 2010. – Vol. 12, No. 1. – P. 25–33.
284. Machado–Lima, A. Advanced glycated albumin isolated from poorly controlled type 1 diabetes mellitus patients alters macrophage gene expression impairing ABCA–1–mediated reverse cholesterol transport / A. Machado–Lima, R. T. Iborra, R. S. Pinto [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2013. – Vol. 29, No. 1. – P. 66–76.
285. Malek, T. R. Interleukin–2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity / T. R. Malek, I. Castro // *Immunity.* – 2010. – Vol. 33, No. 2. – P. 153–165.
286. Manjunatha, S. Functional and proteomic alterations of plasma high density lipoproteins in type 1 diabetes mellitus / S. Manjunatha, K. Distelmaier, S. Dasari [et al.] // *Metabolism.* – 2016. – Vol. 65, No. 9. – P. 1421–1431.
287. Marín, L. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties / L. Marín, E. M. Miguélez, C. J. Villar, F. Lombó // *Biomed Res Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 905215.
288. Márquez, A. High–density lipoprotein modifications: a pathological consequence or cause of disease progression? / A. Márquez, S. Nazir, E. P. C. van der Vorst // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 8, No. 12. – P. 549.
289. Marumo, T. Platelet–derived growth factor–stimulated superoxide anion production modulates activation of transcription factor NF– κ B and expression of monocyte chemoattractant protein 1 in human aortic smooth muscle cells / T.

- Marumo, B. Schini-Kerth, B. Fisslthaler, R. Busse // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96, No. 7. – P. 2361–2367.
290. Mastorikou, M. Glycation of paraoxonase-1 inhibits its activity and impairs the ability of high-density lipoprotein to metabolize membrane lipid hydroperoxides / M. Mastorikou, B. Mackness, Y. Liu, M. Mackness // *Diabet Med*. – 2008. – Vol. 25, No. 9. – P. 1049–1055.
291. Mathieu, C. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: the ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial / C. Mathieu, B. Zinman, J. U. Hemmingsson [et al.] // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39, No. 10. – P. 1702–1710.
292. Mauer, M. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes / M. Mauer, B. Zinman, R. Gardiner [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, No. 1. – P. 40–51.
293. McCrimmon, R. J. SGLT inhibitor adjunct therapy in type 1 diabetes / R. J. McCrimmon, R. R. Henry // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61, No. 10. – P. 2126–2133.
294. McQueen, M. J. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study / M. J. McQueen, S. Hawken, X. Wang [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372, No. 9634. – P. 224–233.
295. Mehta, P. K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system / P. K. Mehta, K. K. Griendling // *American Journal of Physiology–Cell Physiology*. – 2007. – Vol. 292, No. 1. – P. C82–C97.
296. Mellbin, L. G. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial / L. G. Mellbin, L. Ryden [et al.] // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34, No. 40. – P. 3137–3144.
297. Meng, X. M. TGF- β : the master regulator of fibrosis / X. M. Meng, D. J. Nikolic-Paterson, H. Y. Lan // *Nat Rev Nephrol*. – 2016. – Vol. 12, No. 6. – P. 325–338.

298. Mettu, P. S. Incomplete response to Anti-VEGF therapy in neovascular AMD: Exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities / P. S. Mettu, M. J. Allingham, S. W. Cousins // *Prog Retin Eye Res.* – 2021. – Vol. 82. – P. 100906.
299. Miladpour, B. Quercetin potentiates transdifferentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into the beta cells in vitro / B. Miladpour, M. Rasti, A. A. Owji [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2017. – Vol. 40, No. 5. – P. 513–521.
300. Mitchell, K. LPS antagonism of TGF- β signaling results in prolonged survival and activation of rat primary microglia / K. Mitchell, J. P. Shah, L. V. Tsytsikova [et al.] // *J Neurochem.* – 2014. – Vol. 129, No. 1. – P. 155–168.
301. Mitroulis, I. Modulation of Myelopoiesis Progenitors Is an Integral Component of Trained Immunity / I. Mitroulis, K. Ruppova, B. Wang [et al.] // *Cell.* – 2018. – Vol. 172, No. 1–2. – P. 147–161.e12.
302. Mønsted, M. Ø. Intestinal permeability in type 1 diabetes: An updated comprehensive overview / M. Ø. Mønsted, N. D. Falck, K. Pedersen [et al.] // *J Autoimmun.* – 2021. – Vol. 122. – P. 102674.
303. Moodi, V. The effect of grapes/grape products on glycemic response: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / V. Moodi, S. Abedi, M. Esmailpour [et al.] // *Phytother Res.* – 2021. – Vol. 35, No. 9. – P. 5053–5067.
304. Moriya, J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis // *J Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, No. 1. – P. 22–27.
305. Movahed, A. Efficacy and Safety of Resveratrol in Type 1 Diabetes Patients: A Two-Month Preliminary Exploratory Trial / A. Movahed, P. Raj, I. Nabipour [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, No. 1. – P. 161.
306. Muis, M. J. Insulin treatment and cardiovascular disease; friend or foe? A point of view / M. J. Muis, M. L. Bots, D. E. Grobbee, R. P. Stolk // *Diabet Med.* – 2005. – Vol. 22, No. 2. – P. 118–126.

307. Mullen, L. M. Pattern recognition receptors as potential therapeutic targets in inflammatory rheumatic disease / L. M. Mullen, G. Chamberlain, S. Sacre // *Arthritis Res Ther.* – 2015. – Vol. 17. – P. 122.
308. Muniyappa, R. Cardiovascular actions of insulin / R. Muniyappa, M. Montagnani, K. K. Koh, M. J. Quon // *Endocr Rev.* – 2007. – Vol. 28, No. 5. – P. 463–491.
309. Mushenkova, N. Recognition of oxidized lipids by macrophages and its role in atherosclerosis development / N. Mushenkova, E. Bezsonov, V. Orekhova [et al.] // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, No. 8. – P. 915.
310. Musso, G. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader // *Annu Rev Med.* – 2011. – Vol. 62. – P. 361–380.
311. Nathan, D. M. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview / D. M. Nathan, DCCT/EDIC Research Group // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37, No. 1. – P. 9–16.
312. Nathan, D. M. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes / D. M. Nathan, P. A. Cleary, J. Y. Backlund [et al.] // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 353, No. 25. – P. 2643–2653.
313. Nathan, D. M. Intensive diabetes therapy and carotid intima–media thickness in type 1 diabetes mellitus / D. M. Nathan, J. Lachin, P. Cleary [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 348, No. 23. – P. 2294–2303.
314. Naumann, J. Prevention and Therapy of Type 2 Diabetes—What Is the Potential of Daily Water Intake and Its Mineral Nutrients? / J. Naumann, D. Biehler, T. Lüty, C. Sadaghiani // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9, No. 8. – P. 914.
315. Negre–Salvayre, A. Hyperglycemia and glycation in diabetic complications / A. Negre–Salvayre, R. Salvayre, N. Auge [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2009. – Vol. 11, No. 12. – P. 3071–3109.

316. Netea, M. Toll-like receptor-4 Asp299Gly polymorphism does not influence progression of atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolaemia / M. Netea, A. Hijmans, S. Van Wissen [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2004. – Vol. 34, No. 2. – P. 94–99.
317. Neu, J. Intestinal autoimmune inflammation in a model of type 1 diabetes / J. Neu [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2005. – Vol. 40, No. 3. – P. 331–335.
318. NICE. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. – London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2014.
319. NICE. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. – London: National Institute for Health and Care Excellence, 2015.
320. Nicoletti, A. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation / A. Nicoletti, F. R. Ponziani, M. Biolato [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25, No. 33. – P. 4814–4834.
321. O’Leary, D. H. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults / D. H. O’Leary, J. F. Polak, R. A. Kronmal [et al.] // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 340, No. 1. – P. 14–22.
322. Orchard, T. J. Type 1 diabetes and coronary artery disease / T. J. Orchard, T. Costacou, A. Kretowski, R. W. Nesto // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29, No. 11. – P. 2528–2538.
323. Overman, A. Polyphenol-rich grape powder extract (GPE) attenuates inflammation in human macrophages and in human adipocytes exposed to macrophage-conditioned media / A. Overman, A. Bumrungpert, A. Kennedy [et al.] // *Int J Obes (Lond).* – 2010. – Vol. 34, No. 5. – P. 800–808.

324. Oyama, J. Reduced myocardial ischemia–reperfusion injury in toll–like receptor 4–deficient mice / J. Oyama, C. Blais Jr, X. Liu [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, No. 6. – P. 784–789.
325. Pajkrt, D. Antiinflammatory effects of reconstituted high–density lipoprotein during human endotoxemia / D. Pajkrt, J. Doran, F. Koster [et al.] // *J Exp Med*. – 1996. – Vol. 184, No. 5. – P. 1601–1608.
326. Patel, S. S. Cardioprotective effects of gallic acid in diabetes–induced myocardial dysfunction in rats / S. S. Patel, R. K. Goyal // *Pharmacognosy Res*. – 2011. – Vol. 3, No. 4. – P. 239–245.
327. Peeters, S. A. Plasma levels of matrix metalloproteinase–2, –3, –10, and tissue inhibitor of metalloproteinase–1 are associated with vascular complications in patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study / S. A. Peeters, L. Engelen, J. Buijs [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2015. – Vol. 14. – P. 31.
328. Peeters, S. A. Plasma matrix metalloproteinases are associated with incident cardiovascular disease and all–cause mortality in patients with type 1 diabetes: a 12–year follow–up study / S. A. Peeters, L. Engelen, J. Buijs [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2017. – Vol. 16, No. 1. – P. 55.
329. Pereira, C. D. Relevance of a hypersaline sodium–rich naturally sparkling mineral water to the protection against metabolic syndrome induction in fructose–fed sprague–dawley rats: A biochemical, metabolic, and redox approach / C. D. Pereira, M. Severo, J. R. Araújo [et al.] // *Int J Endocrinol*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 384583.
330. Pereira, C. D. Ingestion of a natural mineral–rich water in an animal model of metabolic syndrome: Effects in insulin signaling and endoplasmic reticulum stress / C. D. Pereira, E. Passos, M. Severo [et al.] // *Horm Mol Biol Clin Investig*. – 2016. – Vol. 26, No. 3. – P. 135–150.
331. Pereira, C. D. Natural mineral–rich water ingestion improves hepatic and fat glucocorticoid–signaling and increases sirtuin 1 in an animal model of

- metabolic syndrome / C. D. Pereira, M. Severo, D. Neves [et al.] // *Horm Mol Biol Clin Investig.* – 2015. – Vol. 21, No. 3. – P. 149–157.
332. Perrot, N. Genetic and in vitro inhibition of PCSK9 and calcific aortic valve stenosis / N. Perrot, V. Valerio, D. Moschetta [et al.] // *JACC Basic Transl Sci.* – 2020. – Vol. 5, No. 6. – P. 649–661.
333. Perségol, L. HDL particles from type 1 diabetic patients are unable to reverse the inhibitory effect of oxidised LDL on endothelium–dependent vasorelaxation / L. Perségol, M. Foissac, L. Lagrost [et al.] // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50, No. 11. – P. 2384–2387.
334. Petrie, J. R. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double–blind, randomised, placebo–controlled trial / J. R. Petrie, N. Chaturvedi, I. Ford [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, No. 8. – P. 597–609.
335. Piepoli, M. F. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, No. 29. – P. 2315–2381.
336. Pietri, A. O. The effect of continuous subcutaneous insulin infusion on very–low–density lipoprotein triglyceride metabolism in type I diabetes mellitus / A. O. Pietri, F. L. Dunn, S. M. Grundy, P. Raskin // *Diabetes.* – 1983. – Vol. 32, No. 1. – P. 75–81.
337. Poggio, P. PCSK9 involvement in aortic valve calcification / P. Poggio, P. Songia, L. Cavallotti [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, No. 25. – P. 3225–3227.
338. Potenza, M. A. Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction / M. A. Potenza, F. Addabbo, M. Montagnani // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 297, No. 3. – P. E568–E577.
339. Poznyak, A. Overview of OxLDL and its impact on cardiovascular health: focus on atherosclerosis / A. Poznyak, N. Nikiforov, A. Markin [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 613780.

340. Poznyak, A. V. Glycation of LDL: AGEs, impact on lipoprotein function, and involvement in atherosclerosis / A. V. Poznyak, V. N. Sukhorukov, R. Surkova [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1094188.
341. Poznyak, A. V. Signaling pathways and key genes involved in regulation of foam cell formation in atherosclerosis / A. V. Poznyak, W. K. Wu, A. A. Melnichenko [et al.] // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, No. 3. – P. 584.
342. Preston, A. The lipooligosaccharides of pathogenic gram–negative bacteria / A. Preston, R. E. Mandrell, B. W. Gibson, M. A. Apicella // *Crit Rev Microbiol.* – 1996. – Vol. 22, No. 3. – P. 139–180.
343. Professional Practice Committee. Standards of medical care in diabetes–2018 // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41, Suppl 1. – P. S3.
344. Pugin, J. Activation of endothelial cells by endotoxin: direct versus indirect pathways and the role of CD14 / J. Pugin, R. J. Ulevitch, P. S. Tobias // *Prog Clin Biol Res.* – 1995. – Vol. 392. – P. 369–373.
345. Purnell, J. Q. Impact of excessive weight gain on cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study / J. Q. Purnell, B. H. Braffett, B. Zinman [et al.] // *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40, No. 12. – P. 1756–1762.
346. Purnell, J. Q. Levels of lipoprotein(a), apolipoprotein B, and lipoprotein cholesterol distribution in IDDM. Results from follow–up in the Diabetes Control and Complications Trial / J. Q. Purnell, S. M. Marcovina, J. E. Hokanson [et al.] // *Diabetes.* – 1995. – Vol. 44, No. 10. – P. 1218–1226.
347. Puupponen–Pimiä, R. The action of berry phenolics against human intestinal pathogens / R. Puupponen–Pimiä, L. Nohynek, H. L. Alakomi, K. M. Oksman–Caldentey // *BioFactors.* – 2005. – Vol. 23, No. 4. – P. 243–251.
348. Qaum, T. VEGF–initiated blood–retinal barrier breakdown in early diabetes / T. Qaum, Q. Xu, A. M. Joussen [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2001. – Vol. 42, No. 10. – P. 2408–2413.

349. Qin, Y. Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects / Y. Qin, M. Xia, J. Ma [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2009. – Vol. 90, No. 3. – P. 485–492.
350. Qiu, M. VEGF –634G>C polymorphism and diabetic retinopathy risk: a meta-analysis / M. Qiu, W. Xiong, H. Liao, F. Li // *Gene.* – 2013. – Vol. 518, No. 2. – P. 310–315.
351. Quagliario, L. Intermittent high glucose enhances ICAM–1, VCAM–1 and E–selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production / L. Quagliario, L. Piconi, R. Assaloni [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2005. – Vol. 183, No. 2. – P. 259–267.
352. Rabbani, N. Glycation of LDL by methylglyoxal increases arterial atherogenicity: a possible contributor to increased risk of cardiovascular disease in diabetes / N. Rabbani, L. Godfrey, M. Xue [et al.] // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60, No. 7. – P. 1973–1980.
353. Raetz, C. R. Lipopolysaccharide endotoxins / C. R. Raetz, C. Whitfield // *Annu Rev Biochem.* – 2002. – Vol. 71. – P. 635–700.
354. Rakete, S. Identification of kynoxazine, a novel fluorescent product of the reaction between 3–Hydroxykynurenine and erythrulose in the human lens, and its role in protein modification / S. Rakete, R. Nagaraj // *J Biol Chem.* – 2016. – Vol. 291, No. 18. – P. 9596–9609.
355. Ramzy, D. Elevated endothelin–1 levels impair nitric oxide homeostasis through a PKC–dependent pathway / D. Ramzy, V. Rao, L. C. Tumati [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, Suppl 1. – P. I319–I326.
356. Ranjan, A. Short-term effects of a low carbohydrate diet on glycaemic variables and cardiovascular risk markers in patients with type 1 diabetes: a randomized open-label crossover trial / A. Ranjan, S. Schmidt, C. Damm–

- Frydenberg [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2017. – Vol. 19, No. 10. – P. 1479–1484.
357. Ratner, R. E. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial / R. E. Ratner, R. Dickey, M. Fineman [et al.] // *Diabet Med.* – 2004. – Vol. 21, No. 11. – P. 1204–1212.
358. Rathsmann, B. LDL cholesterol level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes mellitus: A nationwide cohort study / B. Rathsmann, J. Haas, M. Persson [et al.] // *J Intern Med.* – 2021. – Vol. 289, No. 6. – P. 873–886.
359. Rathsmann, B. Early signs of atherosclerosis are associated with insulin resistance in non-obese adolescent and young adults with type 1 diabetes / B. Rathsmann, S. Rosfors, A. Sjöholm, T. Nystrom // *Cardiovasc Diabetol.* – 2012. – Vol. 11. – P. 145.
360. Rawshani, A. Range of risk factor levels: control, mortality, and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus / A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzen [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135, No. 16. – P. 1522–1531.
361. Rawshani, A. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379, No. 7. – P. 633–644.
362. Rawshani, A. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study / A. Rawshani, N. Sattar, S. Franzen [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392, No. 10146. – P. 477–486.
363. Ray, K. K. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials / K. K. Ray, S. R. K. Seshasai, S. Wijesuriya [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373, No. 9677. – P. 1765–1772.

364. Read, T. The protective effect of serum lipoproteins against bacterial lipopolysaccharide / T. Read, H. Harris, C. Grunfeld [et al.] // *Eur Heart J.* – 1993. – Vol. 14, Suppl K. – P. 125–129.
365. Reddy, M. A. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory / M. A. Reddy, E. Zhang, R. Natarajan // *Diabetologia.* – 2015. – Vol. 58, No. 3. – P. 443–455.
366. Reis e Sousa, C. Dendritic cells as sensors of infection // *Immunity.* – 2001. – Vol. 14, No. 5. – P. 495–498.
367. Ren, K. Quercetin induces the selective uptake of HDL-cholesterol via promoting SR-BI expression and the activation of the PPAR γ /LXR α pathway / K. Ren, T. Jiang, G. J. Zhao // *Food Funct.* – 2018. – Vol. 9, No. 1. – P. 624–635.
368. Renard, C. B. Diabetes and diabetes-associated lipid abnormalities have distinct effects on initiation and progression of atherosclerotic lesions / C. B. Renard, F. Kramer, F. Johansson [et al.] // *J Clin Investig.* – 2004. – Vol. 114, No. 5. – P. 659–668.
369. Rice, J. B. Low-level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins / J. B. Rice, L. L. Stoll, W. G. Li [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2003. – Vol. 23, No. 9. – P. 1576–1582.
370. Ridker, P. M. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P. M. Ridker, B. M. Everett, T. Thuren [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377, No. 12. – P. 1119–1131.
371. Rietschel, E. T. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function / E. T. Rietschel, T. Kirikae, F. U. Schade [et al.] // *FASEB J.* – 1994. – Vol. 8, No. 2. – P. 217–225.
372. Roghani, A. Mutagenesis of the glycosylation site of human ApoCIII. O-linked glycosylation is not required for ApoCIII secretion and lipid binding / A. Roghani, V. Zannis // *J Biol Chem.* – 1988. – Vol. 263, No. 34. – P. 17925–17932.
373. Rudofsky, G. Asp299Gly and Thr399Ile Genotypes of the TLR4 Gene Are Associated With a Reduced Prevalence of Diabetic Neuropathy in Patients With

- Type 2 Diabetes / G. Rudofsky, P. Reismann, S. Witte [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, No. 1. – P. 179–183.
374. Ruiz–Ortega, M. Role of the renin–angiotensin system in vascular diseases: expanding the field / M. Ruiz–Ortega, O. Lorenzo, M. Rupérez [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38, No. 6. – P. 1382–1387.
375. RübSam, A. Role of inflammation in diabetic retinopathy / A. RübSam [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19, No. 4. – P. 942.
376. Sampaio, E. Impaired antioxidant action of high density lipoprotein in patients with type 1 diabetes with normoalbuminuria and microalbuminuria / E. Sampaio, D. S. Barbosa, T. L. Mazzuco [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2013. – Vol. 99, No. 3. – P. 321–326.
377. Santos–Buelga, C. Plant phenolics as functional food ingredients / C. Santos–Buelga, A. M. González–Paramás, T. Oludemi [et al.] // *Adv Food Nutr Res*. – 2019. – Vol. 90. – P. 183–257.
378. Sapone, A. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives / A. Sapone, L. de Magistris, M. Pietzak [et al.] // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55, No. 5. – P. 1443–1449.
379. Sarkhosh–Khorasani, S. The effect of grape products containing polyphenols on oxidative stress: a systematic review and meta–analysis of randomized clinical trials / S. Sarkhosh–Khorasani, Z. S. Sangsefidi, M. Hosseinzadeh // *Nutr J*. – 2021. – Vol. 20, No. 1. – P. 25.
380. Schalkwijk, C. G. Plasma concentration of C–reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation / C. G. Schalkwijk, D. C. Poland, W. van Dijk [et al.] // *Diabetologia*. – 1999. – Vol. 42, No. 3. – P. 351–357.
381. Schofield, J. D. High–density lipoprotein cholesterol raising: does it matter? / J. D. Schofield, M. France, B. Ammori [et al.] // *Curr Opin Cardiol*. – 2013. – Vol. 28, No. 4. – P. 464–474.

382. Schoenaker, D. A. Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study / D. A. Schoenaker, M. Toeller, N. Chaturvedi [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55, No. 8. – P. 2132–2141.
383. Schultz, H. The Bactericidal/Permeability-Increasing Protein (BPI) in Infection and Inflammatory Disease / H. Schultz, J. P. Weiss // *Clin. Chim. Acta*. – 2007. – Vol. 384, No. 1–2. – P. 12–23.
384. Schwartz, D. A. The role of TLR4 in endotoxin responsiveness in humans // *J Endotoxin Res*. – 2001. – Vol. 7, No. 5. – P. 389–393.
385. Sedlak, L. Effect of Resveratrol, a Dietary-Derived Polyphenol, on the Oxidative Stress and Polyol Pathway in the Lens of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes / L. Sedlak, W. Wojnar, M. Zych [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, No. 10. – P. 1423.
386. Seeger, J. P. Exercise training improves physical fitness and vascular function in children with type 1 diabetes / J. P. Seeger, D. H. Thijssen, K. Noordam [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2011. – Vol. 13, No. 4. – P. 382–384.
387. Sena, C. M. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes: Targeting Inflammation / C. M. Sena, A. M. Pereira, R. Seiça // *Current Pharmaceutical Design*. – 2011. – Vol. 17, No. 37. – P. 4131–4140.
388. Serrano, M. Serum lipopolysaccharide-binding protein as a marker of atherosclerosis / M. Serrano, J. M. Moreno-Navarrete, J. Puig [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 230, No. 2. – P. 223–227.
389. Sharygin, D. Role of CD14 in human disease / D. Sharygin, L. G. Koniaris, C. Wells [et al.] // *Immunology*. – 2023. – Vol. 169, No. 3. – P. 260–270.
390. Shi, Y. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus / Y. Shi, J. Massagué // *Cell*. – 2003. – Vol. 113, No. 6. – P. 685–700.
391. Shin, A. Protein glycation in diabetes mellitus / A. Shin, S. Connolly, K. Kabytaev // *Adv Clin Chem*. – 2023. – Vol. 113. – P. 101–156.

392. Shoji, T. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis / T. Shoji, S. Hatsuda, S. Tsuchikura [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 202, No. 2. – P. 582–588.
393. Sieve, I. A positive feedback loop between IL-1 β , LPS and NEU1 may promote atherosclerosis by enhancing a pro-inflammatory state in monocytes and macrophages / I. Sieve, M. Ricke-Hoch, M. Kasten [et al.] // *Vasc Pharmacol*. – 2018. – Vol. 103. – P. 16–28.
394. Simas, J. N. Resveratrol improves sperm DNA quality and reproductive capacity in type 1 diabetes / J. N. Simas, T. B. Mendes, L. W. Fischer [et al.] // *Andrology*. – 2021. – Vol. 9, No. 1. – P. 384–399.
395. Simó, R. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy / R. Simó, E. Carrasco, M. García-Ramírez, C. Hernández // *Curr Diabetes Rev*. – 2006. – Vol. 2, No. 1. – P. 71–98.
396. Singh, B. Role of TGF- β in Self-Peptide Regulation of Autoimmunity / B. Singh, M. D. Krawetz, R. M. De Lima [et al.] // *Arch. Immunol. Ther. Exp*. – 2018. – Vol. 66. – P. 11–19.
397. Sirin, F. B. The role of zonulin in the pathogenesis of diabetic retinopathy / F. B. Sirin, H. Korkmaz, B. Torus [et al.] // *Turkish Journal of Biochemistry*. – 2021. – Vol. 46, No. 3. – P. 317–322.
398. Smith, J. D. Dysfunctional HDL as a diagnostic and therapeutic target // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2010. – Vol. 30, No. 2. – P. 151–155.
399. Snell-Bergeon, J. K. Glycaemic variability is associated with coronary artery calcium in men with type 1 diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study / J. K. Snell-Bergeon, R. Roman, D. Rodbard [et al.] // *Diabet Med*. – 2010. – Vol. 27, No. 12. – P. 1436–1442.
400. Soedamah-Muthu, S. S. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study / S. S. Soedamah-Muthu, N. Chaturvedi, M. Toeller [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, No. 2. – P. 530–537.

401. Soedamah–Muthu, S. S. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database / S. S. Soedamah–Muthu, J. H. Fuller, H. E. Mulnier [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, No. 4. – P. 798–804.
402. Soedamah–Muthu, S. S. Predicting major outcomes in type 1 diabetes: a model development and validation study / S. S. Soedamah–Muthu, Y. Vergouwe, T. Costacou [et al.] // *Diabetologia*. – 2014. – Vol. 57, No. 11. – P. 2304–2314.
403. Soliman, E. Z. Progression of electrocardiographic abnormalities in type 1 diabetes during 16 years of follow–up: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study / E. Z. Soliman, J. Y. Backlund, I. Bebu [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2016. – Vol. 5, No. 3. – P. e002882.
404. Soran, H. Small dense LDL is more susceptible to glycation than more buoyant LDL in type 2 diabetes / H. Soran, P. Pemberton, V. Charlton–Menys [et al.] // *Clin Sci (Lond)*. – 2013. – Vol. 124, No. 5. – P. 343–349.
405. Soran, H. Susceptibility of LDL and its subfractions to glycation / H. Soran, P. N. Durrington // *Curr Opin Lipidol*. – 2011. – Vol. 22, No. 4. – P. 254–261.
406. Sousa, G. R. Glycemic control, cardiac autoimmunity, and long–term risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes mellitus: a DCCT/EDIC cohort–based study / G. R. Sousa, D. Pober, A. Galderisi [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, No. 6. – P. 730–743.
407. Stamler, J. Diabetes, other risk factors, and 12–yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial / J. Stamler, O. Vaccaro, J. D. Neaton, D. Wentworth // *Diabetes Care*. – 1993. – Vol. 16, No. 2. – P. 434–444.
408. Steinbrecher, U. P. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis / U. P. Steinbrecher, H. F. Zhang, M. Lougheed // *Free Radic Biol Med*. – 1990. – Vol. 9, No. 2. – P. 155–168.

409. Steineck, I. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study / I. Steineck, J. Cederholm, B. Eliasson [et al.] // *BMJ*. – 2015. – Vol. 350. – P. h3234.
410. Stehouwer, C. D. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms / C. D. Stehouwer, Y. M. Smulders // *J Am Soc Nephrol*. – 2006. – Vol. 17, No. 8. – P. 2106–2111.
411. Stoll, L. L. Regulation of endotoxin-induced proinflammatory activation in human coronary artery cells: expression of functional membrane-bound CD14 by human coronary artery smooth muscle cells / L. L. Stoll, G. M. Denning, W. G. Li [et al.] // *J Immunol*. – 2004. – Vol. 173, No. 2. – P. 1336–1343.
412. Sun, C. D. Cyanidin-3-glucoside-rich extract from Chinese bayberry fruit protects pancreatic β cells and ameliorates hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic mice / C. D. Sun, B. Zhang, J. K. Zhang [et al.] // *J Med Food*. – 2012. – Vol. 15, No. 3. – P. 288–298.
413. Sun, L. Quercetin increases macrophage cholesterol efflux to inhibit foam cell formation through activating PPAR γ -ABCA1 pathway / L. Sun, E. Li, F. Wang [et al.] // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2015. – Vol. 8, No. 9. – P. 10854–10860.
414. Sun, L. Lipopolysaccharide enhances TGF- β 1 signalling pathway and rat pancreatic fibrosis / L. Sun, M. Xiu, S. Wang [et al.] // *J Cell Mol Med*. – 2018. – Vol. 22, No. 4. – P. 2346–2356.
415. Sun, Q. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Improves Cognitive Impairment in Diabetic Mice via Blockade of the LPS-LBP-TLR4 Signaling Pathway / Q. Sun, T. Li, Y. Li [et al.] // *Front Physiol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 718.
416. Suzuki, K. Manganese-superoxide dismutase in endothelial cells: localization and mechanism of induction / K. Suzuki, H. Tatsumi, S. Satoh [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiology*. – 1993. – Vol. 265, No. 4. – P. H1173–H1178.

417. Swaminathan, N. The monosaccharide composition and sequence of the carbohydrate moiety of human serum low density lipoproteins / N. Swaminathan, F. Aladjem // *Biochemistry*. – 1976. – Vol. 15, No. 7. – P. 1516–1522.
418. Takeuchi, T. IgA in human health and diseases: Potential regulator of commensal microbiota / T. Takeuchi, H. Ohno // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1024330.
419. Taleb, S. Inflammation in atherosclerosis // *Arch Ecardiovasc Dis*. – 2016. – Vol. 109, No. 12. – P. 708–715.
420. Tan, J. Small molecules targeting ROR γ t inhibit autoimmune disease by suppressing Th17 cell differentiation / J. Tan, H. Liu, M. Huang [et al.] // *Cell Death Dis*. – 2020. – Vol. 11, No. 8. – P. 697.
421. Tang, J. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway / J. Tang, L. Xu, Y. Zeng, F. Gong // *Int Immunopharmacol*. – 2021. – Vol. 91. – P. 107272.
422. Tang, W. H. W. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure / W. H. W. Tang, D. Y. Li, S. L. Hazen // *Nat Rev Cardiol*. – 2019. – Vol. 16, No. 3. – P. 137–154.
423. Tapping, R. I. Soluble CD14-mediated cellular responses to lipopolysaccharide / R. I. Tapping, P. S. Tobias // In: *CD14 in the inflammatory response*. Karger Publishers, 2000. – Vol. 74. – P. 108–121.
424. Taskinen, M. R. LDL-cholesterol, HDL-cholesterol or triglycerides—which is the culprit? // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2003. – Vol. 61, Suppl 1. – P. S19–S26.
425. Thaiss, C. A. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection / C. A. Thaiss, M. Levy, I. Grosheva [et al.] // *Science*. – 2018. – Vol. 359, No. 6382. – P. 1376–1383.
426. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes // *Diabetes*. – 2016. – Vol. 65, No. 5. – P. 1370–1379.

427. Thornalley, P. Detection of oxidized and glycated proteins in clinical samples using mass spectrometry—a user’s perspective / P. Thornalley, N. Rabbani // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – Vol. 1840, No. 2. – P. 818–829.
428. Tolonen, N. Different lipid variables predict incident coronary artery disease in patients with type 1 diabetes with or without diabetic nephropathy: the FinnDiane study / N. Tolonen, C. Forsblom, V. P. Makinen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, No. 8. – P. 2374–2382.
429. Toral, M. Role of UCP2 in the protective effects of PPAR β/δ activation on lipopolysaccharide-induced endothelial dysfunction / M. Toral, M. Romero, R. Jiménez [et al.] // *Biochem Pharmacol*. – 2016. – Vol. 110–111. – P. 25–36.
430. Tousoulis, D. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis, A. M. Kampoli, C. Tentolouris [et al.] // *Current Vascular Pharmacology*. – 2012. – Vol. 10, No. 1. – P. 4–18.
431. Tzavlaki, K. TGF- β Signaling / K. Tzavlaki, A. Moustakas // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, No. 3. – P. 487.
432. Ulevitch, R. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin / R. Ulevitch, P. Tobias // *Annu Rev Immunol*. – 1995. – Vol. 13. – P. 437–457.
433. Unkelbach, K. A new promoter polymorphism in the gene of lipopolysaccharide receptor CD14 is associated with expired myocardial infarction in patients with low atherosclerotic risk profile / K. Unkelbach, A. Gardemann, M. Kostrzewa [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 1999. – Vol. 19, No. 4. – P. 932–938.
434. van der Laan, S. W. Cystatin C and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study / S. W. van der Laan, T. Fall, A. Soumare [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2016. – Vol. 68, No. 9. – P. 934–945.
435. van der Schaft, D. W. J. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein (BPI) Inhibits Angiogenesis via Induction of Apoptosis in Vascular Endothelial

- Cells / D. W. J. van der Schaft, E. A. H. Toebes, J. R. Haseman [et al.] // *Blood*. – 2000. – Vol. 96, No. 1. – P. 176–181.
436. van Eupen, M. G. Plasma levels of advanced glycation endproducts are associated with type 1 diabetes and coronary artery calcification / M. G. van Eupen, M. T. Schram, H. M. Colhoun [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2013. – Vol. 12. – P. 149.
437. Vance, S. H. Evaluation of the antimicrobial efficacy of green tea extract (EGCG) against streptococcus pyogenes in vitro / S. H. Vance, M. Tucci, H. Benghuzzi // *Biomedical Sciences Instrumentation*. – 2011. – Vol. 47. – P. 177–182.
438. Vanhoutte, P. M. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update / P. M. Vanhoutte, H. Shimokawa, M. Feletou, E. H. C. Tang // *Acta Physiologica*. – 2017. – Vol. 219, No. 1. – P. 22–96.
439. Vatanen, T. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans / T. Vatanen, A. D. Kostic, E. d'Hennezel [et al.] // *Cell*. – 2016. – Vol. 165, No. 4. – P. 842–853.
440. Vergès, B. Lipid disorders in type 1 diabetes // *Diabetes Metab*. – 2009. – Vol. 35, No. 5. – P. 353–360.
441. Verma, S. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S. Verma, C. H. Wang, S. H. Li [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, No. 8. – P. 913–919.
442. Versari, D. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease / D. Versari, E. Daghini, A. Viridis [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32, Suppl 2. – P. S314–S321.
443. Vistisen, D. Prediction of first cardiovascular disease event in type 1 diabetes mellitus: the Steno Type 1 Risk Engine / D. Vistisen, G. S. Andersen, C. S. Hansen [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133, No. 11. – P. 1058–1066.

444. Vlassara, H. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? / H. Vlassara, J. Uribarri // *Curr Diab Rep.* – 2014. – Vol. 14, No. 1. – P. 453.
445. Vujosevic, S. Inflammation and diabetic retinopathy / S. Vujosevic, R. Simo // *Expert Rev Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 12, No. 2. – P. 65–67.
446. Vukmirica, J. The N-linked oligosaccharides at the amino terminus of human apoB are important for the assembly and secretion of VLDL / J. Vukmirica, T. Nishimaki–Mogami, K. Tran [et al.] // *J Lipid Res.* – 2002. – Vol. 43, No. 9. – P. 1496–1507.
447. Wang, L. High glucose induces and activates Toll-like receptor 4 in endothelial cells of diabetic retinopathy / L. Wang, J. Wang, J. Fang [et al.] // *Diabetol Metab Syndr.* – 2015. – Vol. 7. – P. 89.
448. Wang, M. Bacterial lipopolysaccharide-induced endothelial activation and dysfunction: a new predictive and therapeutic paradigm for sepsis / M. Wang, J. Feng, D. Zhou, J. Wang // *European Journal of Medical Research.* – 2023. – Vol. 28, No. 1. – P. 339.
449. Wang, S. Cathelicidin-WA Protects Against LPS-Induced Gut Damage Through Enhancing Survival and Function of Intestinal Stem Cells / S. Wang, L. Kai, L. Zhu [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 685363.
450. Wang, Y. Atorvastatin suppresses LPS-induced rapid upregulation of Toll-like receptor 4 and its signaling pathway in endothelial cells / Y. Wang, M. X. Zhang, X. Meng [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2011. – Vol. 300, No. 5. – P. H1743–H1752.
451. Watanabe, H. Plasma lipopolysaccharide binding protein level statistically mediates between body mass index and chronic microinflammation in Japanese patients with type 1 diabetes / H. Watanabe, T. Katsura, M. Takahara [et al.] // *Diabetology International.* – 2020. – Vol. 11, No. 3. – P. 293–297.

452. Watts, C. TLR signalling regulated antigen presentation in dendritic cells / C. Watts, M. A. West, R. Zaru // *Curr Opin Immunol.* – 2010. – Vol. 22, No. 1. – P. 124–130.
453. 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. – Vol. 31, No. 4. – P. 785–790.
454. Wiedermann, C. J. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study / C. J. Wiedermann, S. Kiechl, S. Dunzendorfer [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1999. – Vol. 34, No. 7. – P. 1975–1981.
455. Wilkinson-Berka, J. L. Angiotensin and diabetic retinopathy // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* – 2006. – Vol. 38, No. 5–6. – P. 752–765.
456. Williamson, G. The role of polyphenols in modern nutrition // *Nutr Bull.* – 2017. – Vol. 42, No. 3. – P. 226–235.
457. Winocour, P. H. Influence of proteinuria on vascular disease, blood pressure, and lipoproteins in insulin dependent diabetes mellitus / P. H. Winocour, P. N. Durrington, M. Ishola [et al.] // *Br Med J (Clin Res Ed).* – 1987. – Vol. 294, No. 6588. – P. 1648–1651.
458. Wolf, D. Immunity and inflammation in atherosclerosis / D. Wolf, K. Ley // *Circ Res.* – 2019. – Vol. 124, No. 2. – P. 315–327.
459. Wood Heckman, L. K. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity / L. K. Wood Heckman, M. D. DeBoer, A. Fasano // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* – 2020. – Vol. 36, No. 5. – P. e3309.
460. Wright, S. D. Infectious agents are not necessary for murine atherogenesis / S. D. Wright, C. Burton, M. Hernandez [et al.] // *J Exp Med.* – 2000. – Vol. 191, No. 8. – P. 1437–1442.

461. Xiao, K. TGF- β 1 protects intestinal integrity and influences Smads and MAPK signal pathways in IPEC-J2 after TNF- α challenge / K. Xiao, S. Cao, L. Jiao [et al.] // *Innate Immun.* – 2017. – Vol. 23, No. 3. – P. 276–284.
462. Xu, X. H. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL / X. H. Xu, P. K. Shah, E. Faure [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, No. 25. – P. 3103–3108.
463. Yamada, T. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / T. Yamada, N. Shojima, H. Noma [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2018. – Vol. 20, No. 7. – P. 1755–1761.
464. Yamagata, M. Bactericidal/Permeability-increasing Protein's Signaling Pathways and Its Retinal Trophic and Anti-angiogenic Effects / M. Yamagata, S. L. Rook, Y. Sassa [et al.] // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20, No. 12. – P. 2058–2067.
465. Yamasaki, Y. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging / Y. Yamasaki, R. Kawamori, H. Matsushima [et al.] // *Diabetes.* – 1994. – Vol. 43, No. 5. – P. 634–639.
466. Yan, W. Role of p38 MAPK in ICAM-1 expression of vascular endothelial cells induced by lipopolysaccharide / W. Yan, K. Zhao, Y. Jiang [et al.] // *Shock.* – 2002. – Vol. 17, No. 5. – P. 433–438.
467. Yang, I. A. TLR4 Asp299Gly polymorphism is not associated with coronary artery stenosis / I. A. Yang, J. W. Holloway, S. Ye // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol. 170, No. 1. – P. 187–190.
468. Yang, Y. Immunoglobulin A and the microbiome / Y. Yang, N. W. Palm // *Curr Opin Microbiol.* – 2020. – Vol. 56. – P. 89–96.
469. Yatskov, I. Impaired regulation of responses to endotoxin in patients with type 1 diabetes mellitus / I. Yatskov, V. Beloglazov, E. Ageeva, L. Dubuske // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* – 2024. – Vol. 133, No. S6. – P. S62.

470. Yin, K. Tristetraprolin-dependent post-transcriptional regulation of inflammatory cytokine mRNA expression by apolipoprotein A-I: role of ATP-binding membrane cassette transporter A1 and signal transducer and activator of transcription 3 / K. Yin, X. Deng, Z. C. Mo [et al.] // *J Biol Chem.* – 2011. – Vol. 286, No. 16. – P. 13834–13845.
471. Yin, K. Apolipoprotein A-I inhibits LPS-induced atherosclerosis in ApoE(–/–) mice possibly via activated STAT3-mediated upregulation of tristetraprolin / K. Yin, S. L. Tang, X. H. Yu [et al.] // *Acta Pharmacol Sin.* – 2013. – Vol. 34, No. 6. – P. 837–846.
472. Younis, N. Small dense LDL is more susceptible to glycation than more buoyant LDL in type 2 diabetes / N. Younis, H. Soran, P. Pemberton [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2013. – Vol. 124, No. 5. – P. 343–349.
473. Yu, J. MDI versus CSII in Chinese adults with type 1 diabetes in a real-world situation: based on propensity score matching method / J. Yu, H. Wang, M. Zhu, J. Xu // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2024. – Vol. 22, No. 1.
474. Yu, Y. Lipopolysaccharide-Binding Protein and Bactericidal/Permeability-Increasing Protein in Lipid Metabolism and Cardiovascular Diseases / Y. Yu, G. Song // *Adv Exp Med Biol.* – 2020. – Vol. 1276. – P. 27–35.
475. Zanobini, M. The impact of pericardial approach and myocardial protection onto postoperative right ventricle function reduction / M. Zanobini, C. Loardi, P. Poggio [et al.] // *J Cardiothorac Surg.* – 2018. – Vol. 13. – P. 55.
476. Zgibor, J. C. Deficiencies of cardiovascular risk prediction models for type 1 diabetes / J. C. Zgibor, G. A. Piatt, K. Ruppert [et al.] // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29, No. 8. – P. 1860–1865.
477. Zhang, Z. Epigallocatechin-3-gallate protects pro-inflammatory cytokine induced injuries in insulin-producing cells through the mitochondrial pathway / Z. Zhang, Y. Ding, X. Dai [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2011. – Vol. 670, No. 1. – P. 311–316.

478. Zhao, W. Dihydroanthranone I Attenuates Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice: Role of NOX4/NF- κ B Mediated Lectin-Like Oxidized LDL Receptor-1 (LOX-1) of the Endothelium / W. Zhao, C. Li, H. Gao [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 418.
479. Zhao, W. Lipopolysaccharide induced LOX-1 expression via TLR4/MyD88/ROS activated p38MAPK-NF- κ B pathway / W. Zhao, G. Ma, X. Chen // *Vascul Pharmacol.* – 2014. – Vol. 63, No. 3. – P. 162–172.
480. Zhao, Y. Resveratrol attenuates testicular apoptosis in type 1 diabetic mice: Role of Akt-mediated Nrf2 activation and p62-dependent Keap1 degradation / Y. Zhao, W. Song, Z. Wang [et al.] // *Redox Biol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 609–617.
481. Zhou, L. Induced regulatory T cells suppress Tc1 cells through TGF- β signaling to ameliorate STZ-induced type 1 diabetes mellitus / L. Zhou, X. He, P. Cai [et al.] // *Cellular and Molecular Immunology.* – 2021. – Vol. 18, No. 3. – P. 698–710.
482. Zhu, K. Preliminary exploration of the role of CD14 mRNA in coronary artery injury in Kawasaki disease / K. Zhu, B. Wang, H. Kan [et al.] // *Am J Transl Res.* – 2024. – Vol. 16, No. 11. – P. 6867–6888.
483. Zimmermann, R. Lipoprotein lipase mediates the uptake of glycated LDL in fibroblasts, endothelial cells, and macrophages / R. Zimmermann, U. Panzenböck, A. Wintersperger [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50, No. 7. – P. 1643–1653.