

На правах рукописи

**ЯЦКОВ ИГОРЬ АНАТОЛЬЕВИЧ**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ  
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫХ 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**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

Симферополь – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

**Научные консультанты:**

**Белоглазов Владимир Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор,  
**Кубышкин Анатолий Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН.

**Официальные оппоненты:**

**Кайсинова Агнесса Сардоевна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по обязательному медицинскому страхованию Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства».

**Абрамович Станислав Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физической и реабилитационной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Яковлев Михаил Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор Общества с ограниченной ответственностью «Клинико-диагностическое общество».

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.2.318.11 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» по адресу 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» по адресу 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7 и на сайте <http://cfuv.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.318.11  
кандидат медицинских наук, доцент

Н.А. Шадчнева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, характеризующейся ростом заболеваемости и высокой частотой развития тяжелых сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смертности [Дедов И.И., 2023; Петеркова В.А., 2020]. Несмотря на достижения в фармакотерапии и внедрение высокотехнологичных методов контроля гликемии, значительная часть пациентов не достигает целевых показателей метаболического контроля, что сохраняет высокий риск развития диабетической нефропатии, ретинопатии и сердечно-сосудистых заболеваний [ElSayed N.A., 2023].

В настоящее время очевидно, что патогенез сосудистых осложнений СД1 не ограничивается только гипергликемией. Все большее внимание уделяется роли неклассических факторов риска, среди которых особое место занимает хроническая эндотоксическая агрессия (ХЭА) кишечного происхождения (имеющая синонимы: «метаболическая эндотоксинемия» и «метаболическая эндотоксинемия»), рассматриваемая как универсальный фактор индукции системного воспаления, и развивающаяся на фоне нарушения барьерной функции кишечника [Яковлев М.Ю., 1988, 1993, 2003, Neu J., 2005; Белоглазов В.А. и соавт. 2021; Морозов С.Г. и соавт, 2024]. Транслокация липополисахарида (ЛПС) в системный кровоток и дисбаланс эндотоксин-связывающих систем (ЛПС-связывающего белка, BPI, CD14 и др.) индуцируют низкоинтенсивное воспаление и эндотелиальную дисфункцию.

Системы расчета риска обычно не учитывают гликемический контроль, длительность диабета и наличие микрососудистых осложнений. К тому же, показатели липидного профиля не всегда имеют прогностическую ценность при прогрессировании атеросклероза, в то время как интегральные показатели системной эндотоксинемии (СЭЕ) (уровень ЛПС и антител к нему в крови) могут служить более точными маркерами риска [Покусеева Д.П. и соавт., 2024].

Кроме того, гетерогенность клинического течения СД1 во многом детерминирована генетическими факторами, модулирующими иммунный ответ, процессы фиброза и ангиогенеза. В связи с этим, унифицированные подходы к профилактике и лечению требуют пересмотра в пользу персонифицированных стратегий.

Перспективным направлением коррекции выявленных нарушений является использование немедикаментозных технологий, таких как применение минеральных вод и полифенолов, обладающих патогенетически обоснованным потенциалом влияния на кишечный барьер, системное воспаление и окислительный стресс. Использование средств нормализации показателей системной эндотоксинемии (СЭЕ) рассматривается как перспективное направление повышения эффективности лечебно-профилактического процесса и замедления процессов старения, ассоциированных с воспалением (Маркелова М.М. и соавт, 2024). Однако до настоящего времени отсутствовала цельная патофизиологическая модель, объединяющая эти факторы в единый алгоритм управления кардиоваскулярным риском, что и определило цель и задачи настоящего исследования.

### Степень разработанности темы исследования

Проблема высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа является предметом многочисленных исследований в отечественной и зарубежной науке. Фундаментальные и клинические аспекты влияния эндотоксина на воспалительные процессы подробно исследованы в работах отечественных [Яковлев М.Ю., 1993. 2003; 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 СЭЕ 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; Усаченко Ю.В. и соавт., 2022].

Теоретическое обоснование участия ЛПС в индукции СД1 было сделано более трети века назад [Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю. 1989], которое нашло своё подтверждение в клинических исследованиях отечественных учёных [Окорочков Л.П. и соавт. 2011]. Однако до настоящего времени отсутствуют литературные источники, которые бы комплексно отражали роль ЛПС в патогенезе прогрессирования СД1 и описывали бы нефармакологические методы коррекции дислипидемии, окислительного стресса и системного воспаления в профилактике и реабилитации пациентов с СД1. Имеются лишь единичные [Rasines-Perea Z, et al., 2017; Nash V, et al., 2018] и разрозненные данные о влиянии полифенолов винограда и минеральных вод на отдельные патогенетические механизмы СД1 и без их взаимосвязи с ХЭА кишечного происхождения.

На сегодняшний день не предложено цельной патофизиологической модели, описывающей взаимосвязь между нарушением кишечного барьера, метаболической эндотоксинемией, дисбалансом ЛПС-связывающих систем, генетическими предикторами и эффективностью нефармакологических вмешательств в контексте снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД1, что определяет необходимость проведения настоящего исследования.

**Цель исследования:** разработать патофизиологическое обоснование персонифицированного 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- $\beta$ , 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 ТФР-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 ТТ 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 ТФР-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**

Объектом исследования явились 110 пациентов с СД1 и 105 здоровых добровольцев. Дизайн исследования включал клинико-анамнестический анализ, оценку классических факторов риска, расширенное лабораторное тестирование (ИФА маркеров эндотоксинемии, воспаления, вазоактивных факторов), молекулярно-генетический анализ и интервенционный этап с оценкой эффективности немедикаментозных вмешательств. Статистическая обработка проводилась с использованием программы 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 ТФР- $\beta$  (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 исследования**

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в работе, основаны на результатах комплексного обследования 110 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (что составляет более 3,6% от всей генеральной совокупности больных данным заболеванием в Республике Крым (порядка 3 000 человек), находившихся на стационарном лечении. Группу контроля составили 105 практически здоровых лиц, сопоставимых с основной группой по возрастно-гендерным характеристикам. Дизайн исследования включал: сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные методы исследования, определяющие уровень 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), полиморфизм генов толл-подобных рецепторов 4-го типа, VEGFA, интерлейкина-2 (IL-2) и ТФР-β. Иммунологические исследования были проведены в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» с 2024 по 2025 годы. Полученные данные статистически обработаны лицензионной программой IBM SPSS Statistics 27. Материалы научно-исследовательской работы одобрены и имеют положительное решение «Комитета по этике» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 10 от 10.10.2024). Апробация диссертации проведена 10 марта 2026 года (протокол №1) на совместном заседании сотрудников кафедр педиатрии, физиотерапии и курортологии; внутренней медицины №2; общей и клинической патофизиологии; медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация (п.1, п.2, п.3, п.4) и специальности 3.3.3. Патологическая физиология (п.1, п.2, п.3, п.4, п.5, п.6, п.11). Работа является частью плановой научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО "КФУ им. В.И. Вернадского" «Иммуногенетические, молекулярные и биохимические аспекты стратификации прогноза течения, осложнений и эффективности лекарственной терапии пульмонологических, сердечно-сосудистых, ревматических и эндокринных заболеваний» (АААА-А-123111900024-7), а также частью плановой научно-исследовательской работы кафедры общей и клинической патофизиологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО "КФУ им. В.И. Вернадского" «Молекулярные механизмы развития системных и локальных патологических процессов и подходы к их патогенетической коррекции с

использованием фармакологических, генетических и клеточных технологий» № госрегистрации 124022300133-1 .

Основные положения работы были представлены на региональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях, 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» (г. Ялта, 2025 г.), 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 EUPATORICA (Евпатория, 2026), Научно-практическая конференция «Щербаковские чтения – 2026» (Ялта, 2026).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу терапевтического отделения ГБУЗ РК «СКБ» и отделения физиотерапии и реабилитации ГБУЗ РК «КРКГВВ» г. Симферополя, в учебный процесс кафедры внутренней медицины №1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Материалы диссертации изложены в 41 опубликованной работе, из них 22 статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 8 из которых включены в базу данных SCOPUS.

**Личный вклад автора.** Диссертантом самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, проанализирована отечественная и зарубежная научная литература, сформированы группы больных и группа контроля, проведено наблюдение и обследование больных, забор биоматериала, статистическая обработка и интерпретация полученных данных, определены цели, сформулированы выводы и рекомендации, написаны главы диссертации. Самостоятельно подготовлены публикации и выступления на конференциях по теме диссертации, оформлены диссертационная работа и автореферат.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 270 страницах компьютерного набора, состоит из введения, семи глав и заключения. Список использованной литературы включает в себя 483 источников, из них 38 - кириллицей, 445 - латиницей. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 27 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в период с 2022 по 2025 годы на базе ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко» и Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Дизайн исследования представлял собой двухэтапную работу. На первом этапе проводилось одномоментное поперечное исследование для комплексной оценки клинико-лабораторных и генетических факторов риска. В этот этап было включено 110 пациентов с верифицированным диагнозом сахарный диабет 1-го типа (СД1), находившихся на стационарном лечении. Критериями включения являлись: возраст от 18 до 50 лет, подтвержденный диагноз СД1, подписанное информированное согласие. Критериями исключения выступали: декомпенсация сопутствующих заболеваний, тяжелые заболевания печени и почек (терминальная стадия), острые инфекционные процессы, беременность, онкопатология. Группу контроля составили 105 практически здоровых доноров, сопоставимых с основной группой по возрасту (медиана 34,5 года) и полу, не имеющих нарушений углеводного обмена и хронических воспалительных заболеваний (рисунок 1).

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.

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-b) и функции эндотелия (eNOS).

Молекулярно-генетический анализ охватил полиморфизмы генов-кандидатов TLR4 Asp229Gly, IL-2 T330G, ТФР-b 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 представлял собой проспективное интервенционное исследование длительностью 30 дней, направленное на оценку эффективности немедикаментозных методов коррекции. В этот этап вошли 93 пациента из основной группы, рандомизированные на три подгруппы:

Группа 1 (n=30): получала стандартную терапию + курс лечебно-столовой гидрокарбонатно-хлоридно-натриевой минеральной воды «Крымская минеральная» производства АО «Пивобезалкогольный комбинат «Крым» (Саки, Россия) по 150-200 мл 3 р/д. Состав минеральной воды представлен в таблице 1.

Группа 2 (n=35): получала стандартную терапию + концентрат получали концентрат полифенолов винограда «Фэнокор» производства ООО «Рессфуд» (Ялта, Россия) из расчета 0,1 мл на 1 кг массы тела в день во время еды. Состав концентрата представлен в таблице 2.

Группа 3 (n=28): контрольная, получала только стандартную базис-болюсную инсулинотерапию.

Комплексное обследование включало:

1. Клинические методы: сбор анамнеза, физикальное обследование, расчет индекса массы тела (ИМТ), оценку наличия и стадии осложнений (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия, макроангиопатия).

2. Лабораторные биохимические методы: определение гликированного гемоглобина (HbA1c), липидного спектра (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

3. Специальные иммунологические методы (ИФА): определение концентрации маркеров эндотоксинемии и воспаления (ЛПС, ЛСБ, ВРІ, sCD14, СРБ, ІL-6), маркеров кишечной проницаемости (зонулин, sIgA в слюне), вазоактивных факторов и факторов фиброза/ангиогенеза (эндотелин-1, ангиотензин-2, eNOS, VEGF-A, PAI-1, ТФР-β) с использованием тест-систем производства Cloud Clone corp. (Ухань, Хубей, Китай).

4. Молекулярно-генетические методы: выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови и генотипирование методом ПЦР-РВ (Real-Time PCR) по полиморфным маркерам генов: TLR4 (Asp299Gly), VEGFA (-634G/C), IL-2 (T330G) и TGFB1 (Arg25Pro).

Статистическая обработка данных выполнена в пакете программ IBM SPSS Statistics 27. Использовались непараметрические критерии (Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Вилкоксона), корреляционный анализ Спирмена, ROC-анализ, логистическая и линейная регрессия. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 1 – Состав минеральной воды «Крымская минеральная»

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

Таблица 2 - Полифенольный состав пищевого концентрата «Фэнокор»

| Продукт                                       | Качественный состав          | Количественный состав (мг/дм <sup>3</sup> ) |
|-----------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|
| Пищевой концентрат «Фэнокор»<br>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                                    |

## ЭТАП 1

## Формирование выборок и углубленный анализ

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Основная группа  
110 пациентов с СД1Контрольная группа  
105 здоровых лиц

Сравнительный анализ клинических данных

## ПОДЭТАП 1



СС Риск

Средний: n=30

Высокий: n=33

Очень высокий: n=29

Маркеры: Общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, НбА1с, СРБ

## ПОДЭТАП 2



Целевые ЛПНП

Достигли  
n=20Не достигли  
n=72

## ПОДЭТАП 3

Неклассич.  
факторы

ИФА (n=110)

Маркеры эндотоксинемии и  
воспаления

ЛСБ, ВРІ, sCD14, СРБ

Маркеры мукозального  
иммунитетаОбщий секреторный sIgA  
(слюна), сывороточный анти-ET  
IgA

Вазоактивные факторы

Эндотелин-1, Ангиотензин-2, eNOS, VEGF-A, PAI-1, ТФР-Ь

## ПОДЭТАП 4



Инсулинотерапия

Базис-болюс (n=70)

Помпа (n=20)

Сравнительный анализ маркеров: Воспаление (ФНО, IL-10, IL-6, СРБ),  
Эндотоксинемия (ЛСБ, sCD14), Ангиогенез (VEGF-A), Фиброз (ТФР-Ь), Функция  
эндотелия (eNOS).

## ПОДЭТАП 5



Генетика

ТФР-Ь

Arg25Pro  
(n=75)

TLR4

Asp229Gly  
(n=100)

VEGF

-634G/C  
(n=75)

IL-2

T330G (n=90)

Анализ ассоциаций с клин. проявлениями и всеми маркерами

## ЭТАП 2

## Интервенционное исследование (n=93)

Продолжительности: 30 дней

## ГРУППА 1

Прием минеральной воды

n=30

## ГРУППА 2

Концентрат полифенолов

n=35

## ГРУППА 3

Контроль (стандарт)

n=28

## Результаты

АНАЛИЗ "ДО/  
ПОСЛЕ"ВОСПАЛЕНИЕ  
IL-6, СРБЛИПИДЫ  
ЛПНП, ApoB-100ЭНДОТОКСИНЕМИЯ  
ЛПС, ЛСБ, sCD14

Рисунок 1 – Дизайн и основные этапы исследования

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клиническая характеристика пациентов и оценка традиционных факторов кардиоваскулярного риска

На начальном этапе работы был проведен детальный анализ контроля классических факторов риска в когорте пациентов с СД1. Медиана возраста обследованных составила 34,5 (23,0-47,0) лет, медиана длительности заболевания — 9,0 (4,0-19,0) лет. Большинство пациентов имели сосудистые осложнения: диабетическая нефропатия выявлена у 79,3%, ретинопатия — у 73,9%, дистальная полинейропатия — у 71,7%. Артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 34,8% пациентов (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика больных, включенных в исследование

| Признаки                                   |                  | СД1<br>(n=110)       | Контрольная<br>группа<br>(n=105) | p     |
|--------------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------------------|-------|
| Пол                                        | Муж. абс. (%)    | 52 (47,27)           | 56 (53,33)                       | 0,375 |
|                                            | Жен.<br>абс. (%) | 58 (52,73)           | 49 (46,67)                       |       |
| Возраст, полных лет<br>Me [Q1; Q3]         |                  | 34,5 [23,0;<br>47,0] | 32,0 [20,0;<br>42,0]             | 0,637 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup><br>Me [Q1; Q3]      |                  | 23,0 [21,0;<br>26,7] | 22,1 [20,4;<br>24,8]             | 0,733 |
| ИБС: стенокардия напряжения, абс.<br>(%)   |                  | 6 (6,52)             | 0 (0,0)                          | -     |
| Ангиопатия нижних конечностей,<br>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)                          | -     |

Анализ эффективности контроля дислипидемии показал тревожные результаты. Пациенты были стратифицированы по группам сердечно-сосудистого риска (Таблица 4). Выявлено, что с повышением категории риска критически снижается доля пациентов, достигающих целевых уровней ЛПНП. Так, в группе очень высокого риска целевого значения (<1,8 ммоль/л) достиг лишь 1 пациент (3,4%), в то время как в группе среднего риска — 53,3%.

Таблица 4 – Распределение пациентов по уровню кардиоваскулярного риска

| Показатель                                                                     |                      | Пациенты СД1<br>среднего риска<br>(n=30) | Пациенты СД1<br>высокого<br>риска<br>(n=33) | Пациенты СД1<br>очень<br>высокого<br>риска<br>(n=29) | p                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст,<br>полных лет                                                         |                      | 22,0 [20,0;<br>30,0]                     | 36,0 [28,0;<br>40,0]                        | 50,0 [44,0;<br>60,0]                                 | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> =0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> <0,001* |
| Стаж<br>заболевания,<br>полных лет                                             |                      | 3,93±2,78                                | 9,91±5,74                                   | 27,3±11,6                                            | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> <0,001* |
| Пол                                                                            | Муж.,<br>абс.<br>(%) | 18 (60,0)                                | 15 (45,5)                                   | 12 (41,4)                                            | 0,318                                                                                       |
|                                                                                | Жен.,<br>абс.<br>(%) | 12 (40,0)                                | 18 (54,5)                                   | 17 (58,6)                                            |                                                                                             |
| Общий<br>холестерин,<br>ммоль/л                                                |                      | 4,65 [3,69; 5,2]                         | 5,0 [4,2; 5,6]                              | 5,4 [4,5; 6,3]                                       | 0,004*<br>p <sub>1-3</sub> =0,003*                                                          |
| ЛПНП,<br>ммоль/л                                                               |                      | 2,53 [1,98;<br>3,08]                     | 2,57 [2,08;<br>2,89]                        | 3,0 [2,15; 3,67]                                     | 0,119                                                                                       |
| ТГ, ммоль/л                                                                    |                      | 1,03 [0,76; 1,5]                         | 0,8 [0,68; 1,28]                            | 1,16 [0,72;<br>1,75]                                 | 0,335                                                                                       |
| ЛПВП,<br>ммоль/л                                                               |                      | 1,17 [1,03;<br>1,37]                     | 1,47 [1,22;<br>1,73]                        | 1,48 [1,23;<br>1,74]                                 | 0,026*<br>p <sub>1-2</sub> =0,004*                                                          |
| HbA1c, %                                                                       |                      | 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;<br>3,15]                     | 0,66 [0,52;<br>1,64]                        | 1,22 [0,67;<br>2,03]                                 | 0,327                                                                                       |
| Процент<br>пациентов,<br>достигших<br>целевых<br>значений<br>ЛПНП, абс.<br>(%) |                      | 16 (53,3)                                | 3 (9,1)                                     | 1 (3,4)                                              | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <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 причин недостижения целей пациенты были разделены на две группы: достигшие (n=20) и не достигшие (n=72) целевых значений ЛПНП (Таблица 5). Сравнительный анализ показал, что группа декомпенсированной дислипидемии характеризовалась достоверно большим возрастом (38,0 против 22,5 лет;

$p < 0,001$ ), большим стажем диабета (13,0 против 4,0 лет;  $p < 0,001$ ) и более высокой частотой АГ (41,7% против 10,0%).

Таблица 5 – Сравнение клинических и лабораторных показателей исследуемых групп

| Показатель                                                          |                | Пациенты СД1,<br>достигшие<br>целевых<br>показателей<br>ЛПНП<br>(n=20) | Пациенты СД1,<br>не достигшие<br>целевых<br>показателей<br>ЛПНП<br>(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 <sup>2</sup>                                              |                | 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 <sup>2</sup>                                     |                | 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 <sup>9</sup>                                          |                | 5,45 [4,9; 7,1]                                                        | 6,15 [4,95; 7,5]                                                          | 0,580   |
| Эритроциты, 10 <sup>12</sup>                                        |                | 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<br>целевых значений HbA1c, абс.<br>(%) |                | 4 (20,0)                                                               | 12 (17,4)                                                                 | 0,750   |
| Наличие ангиопатии нижних<br>конечностей, абс. (%)                  |                | 5 (25,0)                                                               | 33 (45,8)                                                                 | 0,125   |
| Наличие полинейропатии, абс.<br>(%)                                 |                | 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  $p < 0,05$ .

Критически важным стало обнаружение достоверно более высоких уровней маркеров воспаления у пациентов с нецелевым уровнем ЛПНП: С-реактивный белок (СРБ) составил 0,91 мг/л против 0,36 мг/л в группе контроля ( $p = 0,042$ ), СОЭ — 15,0 мм/ч против 8,0 мм/ч ( $p = 0,004$ ). Корреляционный анализ подтвердил прямую связь уровня общего холестерина с уровнем СРБ ( $r = 0,307$ ;  $p < 0,05$ ).

Построенная модель логистической регрессии показала, что каждый год жизни снижает вероятность достижения целевого ЛПНП в 1,1 раза, а каждый год стажа диабета — в 1,14 раза. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что дислипидемия при СД1 тесно ассоциирована с хроническим воспалением, а стандартные подходы к терапии часто оказываются недостаточно эффективными, особенно у пациентов с длительным стажем заболевания.

### Оценка состояния эндотоксин-связывающих систем и системного воспаления

Центральным этапом работы стало изучение роли метаболической эндотоксинемии. Впервые на репрезентативной выборке пациентов с СД1 проведена комплексная оценка состояния не только самого эндотоксина (ЛПС), но и всей системы его связывания и нейтрализации.

Уровень ЛПС-связывающего белка (ЛСБ) — основного переносчика эндотоксина — у пациентов с СД1 оказался повышен в 5,4 раза по сравнению с контролем (6,17 мг/л против 1,14 мг/л;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 1). Уровень растворимого рецептора CD14 (sCD14), опосредующего активацию TLR4, также был многократно повышен (10,4 пг/мл против 1,36 пг/мл;  $p < 0,001$ ).

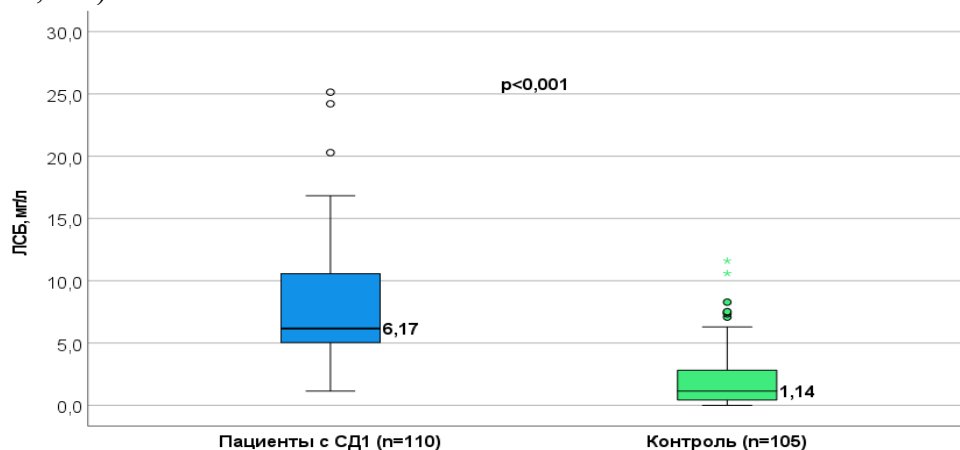


Рисунок 1 – Уровень ЛСБ в плазме пациентов с СД1 и группы контроля

однако наиболее важным изменением стало критическое снижение уровня бактерицидного/повышающего проницаемость белка (ВРІ). У пациентов с СД1 его концентрация составила 57,0 пг/мл, что в 6,9 раза ниже, чем у здоровых лиц (395,0 пг/мл;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 2)

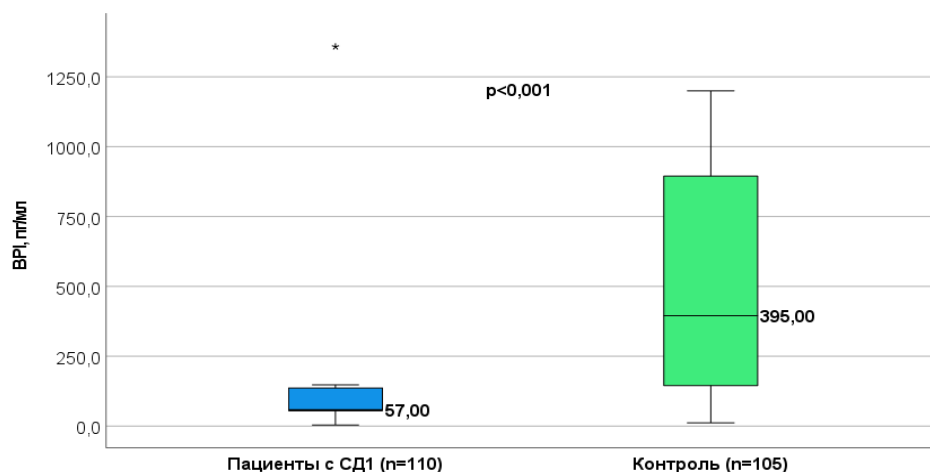


Рисунок 2 – Уровень ВРІ в плазме пациентов с СД1 и группы контроля

Такой дисбаланс (избыток провоспалительного ЛСБ на фоне дефицита протективного ВРІ) создает условия для гиперактивации иммунной системы даже при умеренном повышении уровня ЛПС. Это подтверждается достоверным повышением уровня СРБ у пациентов с СД1 по сравнению с контролем (0,81 мг/л против 0,17 мг/л;  $p<0,001$ ).

Анализ местного иммунитета выявил еще одно звено нарушения защиты: уровень секреторного IgA (sIgA) в слюне у пациентов с СД1 был достоверно снижен (90,6 мкг/мл против 146,7 мкг/мл в контроле;  $p<0,05$ ) (Таблица 6). Это указывает на ослабление барьерной функции слизистых оболочек и объясняет повышенную транслокацию эндотоксина.

Таблица 6 – 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<br>( $p<0,001$ )     | 0,213±0,024<br>( $p=0,577$ )                             |
| Контроль (n=42) | 146,7 ± 16,4                   | 0,227±0,041                                              |

С помощью ROC-анализа была установлена прогностическая значимость снижения белков антиэндотоксиновой защиты. Показано, что снижение уровня ЛСБ ниже 5,65 мг/л ассоциировано с высоким риском развития артериальной гипертензии ( $AUC=0,771$ ;  $p=0,014$ ).

Также выявлено, что низкие уровни ЛСБ ( $\leq 6,81$  мг/л) (Рисунок 3) и sCD14 ( $\leq 10,6$  пг/мл) (Рисунок 4) являются предикторами развития диабетической нефропатии ( $AUC=0,740$  и  $0,702$  соответственно). Это парадоксальное на первый взгляд наблюдение (связь низкого ЛСБ с осложнениями при общем повышении в группе) интерпретируется как признак «истощения» защитных систем у наиболее тяжелых пациентов на фоне хронической эндотоксиновой агрессии.

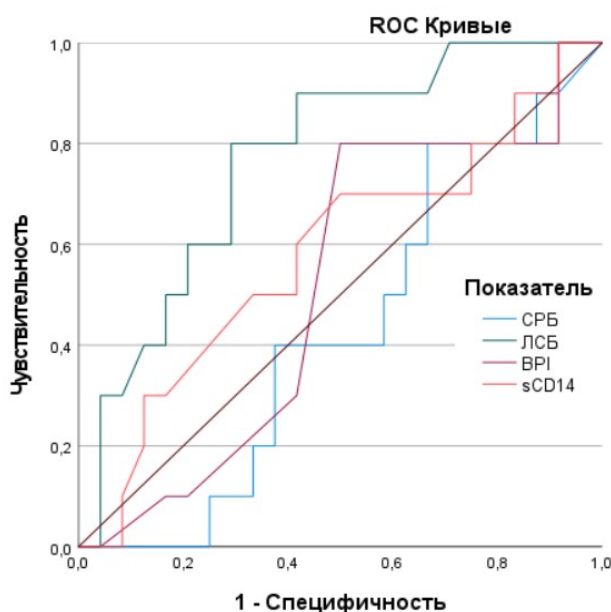


Рисунок 3 – ROC-кривые зависимости риска развития артериальной гипертензии от уровня липополисахарид-связывающих систем

Важным результатом стало изучение влияния метаболического контроля на систему врожденного иммунитета. Методом многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) доказано, что достижение целевых уровней HbA1c (<7%) и ЛПНП (<2,6 ммоль/л) оказывает синергическое положительное влияние, приводя к достоверному повышению уровня защитного белка BPI ( $\eta^2=35-37\%$ ;  $p<0,001$ ) (Рисунок 5). Это подтверждает, что строгий контроль метаболизма способствует восстановлению антиэндотоксиновой защиты.

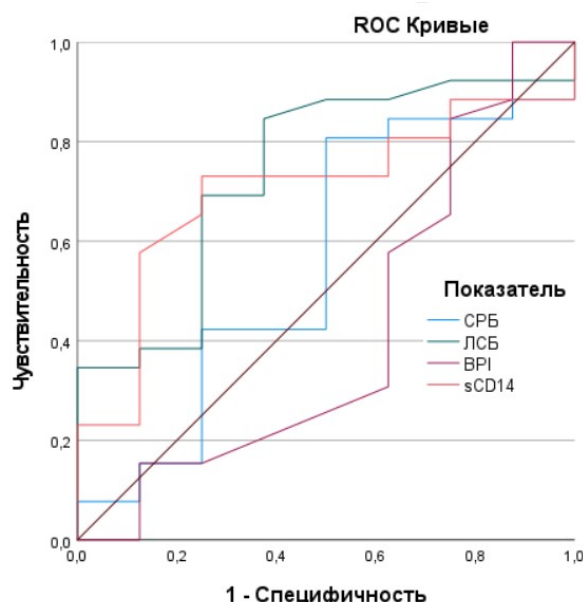


Рисунок 4 – ROC-кривые зависимости риска развития диабетической нефропатии от уровня липополисахарид-связывающих систем

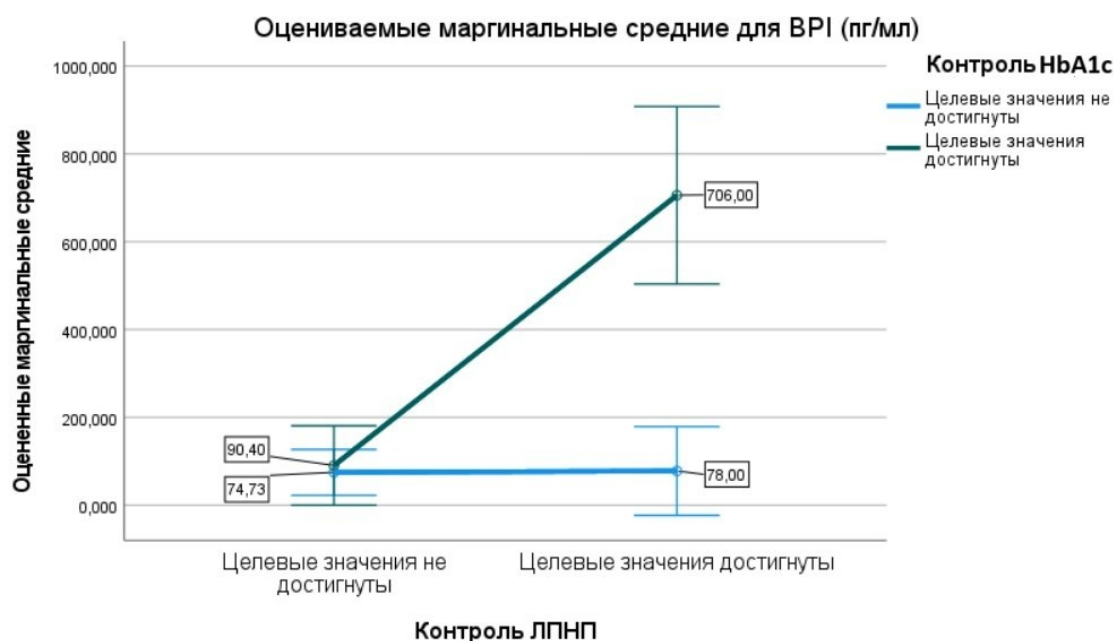


Рисунок 5 – Влияние факторов на значения бактерицидного белка, повышающего проницаемость.

Сравнительный анализ режимов инсулинотерапии (помповая терапия против базис-болюсной) показал, что использование инсулиновых помп (НПИИ) ассоциировано не только с лучшим HbA1c (7,6% против 8,3%;  $p=0,03$ ), но и с достоверно более низким уровнем маркеров воспаления (IL-6, СРБ), эндотоксинемии (ЛСБ), фиброза (ТФР- $\beta$ 1) и ангиогенеза (VEGF). Клинически это проявлялось значимо более низким уровнем микроальбуминурии в группе помповой терапии (8,2 мг/сут против 12,3 мг/сут;  $p=0,04$ ) (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели изучаемых маркеров у пациентов с СД1 на фоне стандартной терапии и с использованием помповой инсулинотерапии

| Показатель                   | Базал-болюс<br>(n=70) | Помповая терапия<br>(n=20) | p     |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------|-------|
| ФНО- $\alpha$ , 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  |
| IL-6, пкг/мл                 | 10,2 [6,1; 13,2]      | 8,7 [5,3; 11,4]            | 0,04* |
| 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  |
| eNOS, 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 $\beta$ 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  |
| HbA1c, %                     | 8,3 [7,1; 9,8]        | 7,6 [6,9; 8,5]             | 0,03* |
| Микроальбуминурия,<br>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* |
| Полинейропатия, абс. (%)     | 44 (62,9%)            | 8 (40%)                    | 0,08  |

## Состояние вазоактивных факторов

У пациентов с СД1 выявлены признаки выраженной эндотелиальной дисфункции и активации прессорных систем. Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) был повышен на 30% по сравнению с контролем (34,3 пг/мл против 26,4 пг/мл;  $p<0,001$ ) (Рисунок 6), уровень ангиотензина-2 (ANG2) — на 29% (134,0 пг/мл против 103,7 пг/мл;  $p=0,002$ ) (Рисунок 7).

Обнаружена исключительно сильная отрицательная корреляция ( $r=-0,975$ ;  $p<0,001$ ) между уровнем вазоконстриктора ЭТ-1 и уровнем эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что свидетельствует о глубоком нарушении баланса вазоактивных веществ и «вазоконстрикторном переключении» эндотелия при СД1.

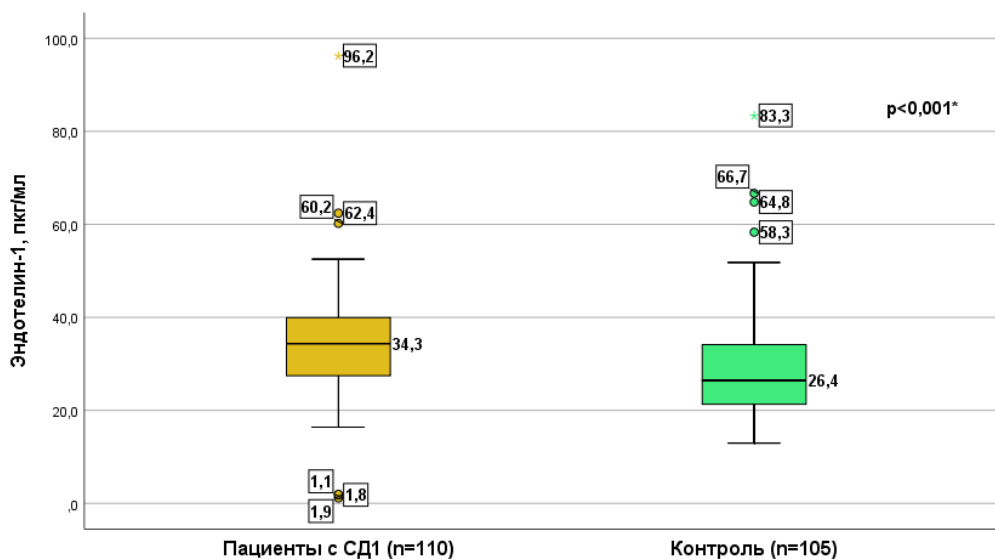


Рисунок 6 – Уровень эндотелина-1 в плазме пациентов с СД1 и группы контроля

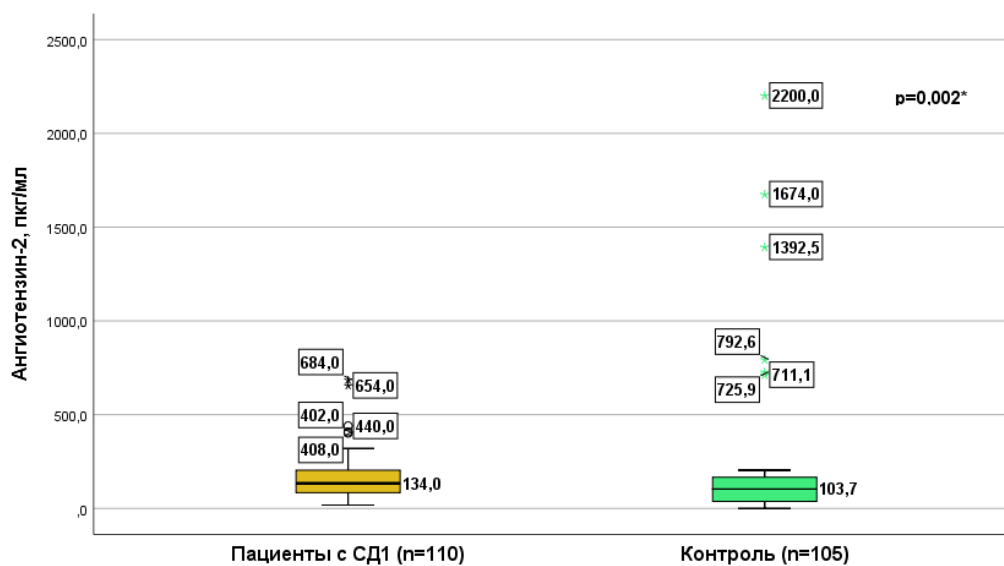


Рисунок 7 – Уровень ангиотензина-2 в плазме пациентов с СД1 и группы контроля

## Генетические предикторы клинико-лабораторных изменений

Впервые проведено комплексное изучение ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов с фенотипическими проявлениями СД1.

1. **Полиморфизм ТФР-β (Arg25Pro):** Выявлена четкая дифференциация профилей риска. Носители генотипа **АА** характеризовались достоверно более высоким уровнем зонулина (маркера проницаемости кишечника) — 229,0 нг/мл против 157,0 нг/мл у носителей **РР** ( $p=0,011$ ). Также у них был снижен ЛСБ, повышен sCD14 и маркер эндотелиальной дисфункции эндотелин-1. Это позволяет выделить генотип **АА** как предиктор «кишечно-эндотелиального» фенотипа риска. Напротив, генотип **РР** был ассоциирован с более высокими уровнями холестерина и ЛПНП, формируя «липидный» профиль риска (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение исследуемых показателей у пациентов с СД1 и различными вариантами полиморфизма Arg25Pro гена ТФР-β.

| Показатель                   |                  |  | ТФР-β                |                      |                      | p                                                             |
|------------------------------|------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------|
|                              |                  |  | АА<br>(n = 21)       | РР<br>(n = 24)       | АР<br>(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.<br>(%) |  | 12 (57,1)            | 12 (50,0)            | 13 (43,3)            | 0,622                                                         |
|                              | Жен, абс.<br>(%) |  | 9 (42,9)             | 12 (50,0)            | 17 (56,7)            |                                                               |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>       |                  |  | 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*<br>p <sub>1-3</sub> =0,001*                            |
| ВР1, 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*<br>p <sub>1-2</sub> =0,027*                            |
| ЭТ-1, пкг/мл                 |                  |  | 43,7 [36,6; 46,8]    | 32,2 [26,7; 37,8]    | 31,7 [25,3; 39,8]    | 0,006*<br>p <sub>1-2</sub> =0,01*<br>p <sub>1-3</sub> =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*<br>p <sub>1-2</sub> =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*<br>p <sub>1-2</sub> =0,048*<br>p <sub>2-3</sub> =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*<br>p <sub>2-3</sub> =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  $p<0,05$

2. **Полиморфизм TLR4 (Asp229Gly):** Генотип **AA** оказался связан с достоверно более высоким уровнем VEGF-A (15,7 пг/мл) и худшим гликемическим контролем (HbA1c 11,8%), что указывает на высокий риск пролиферативной ретинопатии. Генотип **GG** ассоциировался с атерогенной дислипидемией и высоким уровнем PAI-1 (риск атеротромбоза). Гетерозиготы **AG** демонстрировали специфический «почечный» риск: уровень микроальбуминурии у них был в 4-5 раз выше (77,1 мг/ммоль), чем у других генотипов ( $p=0,003$ ) (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение исследуемых показателей у пациентов с СД1 и различными вариантами полиморфизма Asp229Gly гена TLR4.

| Показатель                   |               | TLR4                    |                         |                         | p                                               |
|------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|
|                              |               | AA<br>(n = 36)          | GG<br>(n = 40)          | AG<br>(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                                           |
| 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 <sup>2</sup>       |               | 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*<br>$p_{1-2}=0,039*$<br>$p_{1-3}=0,044*$  |
| PAI-1, нг/мл                 |               | 2,13 [1,3; 12,6]        | 2,36 [1,5; 20,9]        | 1,33 [1,26; 1,4]        | 0,025*<br>$p_{2-3}=0,002*$                      |
| HbA1c, %                     |               | 11,8 [9,41; 12,7]       | 8,45 [6,7; 9,2]         | 7,7 [7,6; 8,1]          | <0,001*<br>$p_{1-2}=0,004*$<br>$p_{1-3}<0,001*$ |
| ANG2, пкг/мл                 |               | 90,0<br>[52,0; 112,0]   | 92,6<br>[74,0; 160,0]   | 134,0<br>[21,2; 232,0]  | 0,692                                           |
| Зонулин, нг/мл               |               | 179,0<br>[159,0; 265,0] | 280,0<br>[229,0; 394,0] | 289,0<br>[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*<br>$p_{1-2}=0,004*$                      |

Продолжение таблицы 9

|                                            |                      |                      |                       |                                                   |
|--------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|
| ЛПНП, ммоль/л                              | 2,89 [2,14;<br>3,05] | 3,51 [2,5; 3,8]      | 2,57 [2,12;<br>3,13]  | 0,025*<br>$p_{1-2}=0,031^*$                       |
| ЛПВП, ммоль/л                              | 1,05 [1,03;<br>1,21] | 1,37 [1,16;<br>1,71] | 1,71 [1,23;<br>3,02]  | <0,001*<br>$p_{1-2}=0,004^*$<br>$p_{1-3}<0,001^*$ |
| ТГ, ммоль/л                                | 1,2 [1,1; 1,23]      | 1,46 [0,9; 1,84]     | 0,88 [0,74;<br>1,79]  | 0,213                                             |
| Микроальбуминурия,<br>мг/ммоль             | 16,8 [10,0;<br>30,1] | 14,0 [10,1;<br>16,1] | 77,1 [16,3;<br>396,0] | 0,004*<br>$p_{1-3}=0,047^*$<br>$p_{2-3}=0,003^*$  |
| 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*<br>$p_{1-2}=0,008^*$<br>$p_{1-3}=0,049^*$  |
| Полинейропатия, абс.<br>(%)                | 16 (44,4)            | 32 (80,0)            | 20 (83,3)             | 0,027*<br>$p_{1-2}=0,049^*$<br>$p_{1-3}=0,049^*$  |
| Ангиопатия нижних<br>конечностей, абс. (%) | 8 (22,2)             | 10 (50,0)            | 0 (0,0)               | 0,008*<br>$p_{2-3}=0,011^*$                       |
| 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  $p<0,05$

3. **Полиморфизм VEGF (-634G/C):** впервые установлена связь этого полиморфизма с уровнем ВРІ. Носители аллеля С (генотипы СС и СG) имели достоверно более низкий уровень ВРІ (56,0 пг/мл) по сравнению с генотипом GG (136,5 пг/мл;  $p=0,018$ ). Поскольку ВРІ ингибирует ангиогенез, его дефицит у носителей аллеля С объясняет их предрасположенность к прогрессированию ретинопатии (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение исследуемых показателей у пациентов с СД1 и различными вариантами полиморфизма VEGF-634G/C

| Показатель             |               | VEGF-634G/C       |                   |                   | p     |
|------------------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
|                        |               | CC<br>(n=22)      | GG<br>(n=27)      | CG<br>(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 |
| 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 <sup>2</sup> |               | 22,4 [19,4; 24,8] | 24,0 [21,5; 26,2] | 23,9 [21,4; 26,9] | 0,208 |

Продолжение таблицы 10

|                                         |                   |                     |                   |                                    |
|-----------------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|------------------------------------|
| Стаж заболевания, полных лет            | 12,5 [5,0; 20,0]  | 9,0 [5,5; 19,0]     | 7,0 [3,0; 14,0]   | 0,312                              |
| 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                              |
| ВРІ, пг/мл                              | 56,0 [54,0; 58,5] | 136,5 [57,0; 140,0] | 56,5 [56,0; 58,0] | 0,020*<br>p <sub>1-2</sub> =0,018* |
| 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  $p < 0,05$

4. **Полиморфизм IL-2 (T330G):** Генотип **ТТ** (ассоциированный с низкой продукцией IL-2) показал достоверно более высокие уровни ангиотензина-2 (192,4 пг/мл) и ТФР- $\beta$  (2,7 нг/мл). Это позволяет рассматривать данный генотип как маркер риска развития артериальной гипертензии и фиброза органов-мишеней (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение исследуемых показателей у пациентов с СД1 и различными вариантами полиморфизма T330G гена IL-2

| Показатель            |                | IL-2 T330G         |                      |                     | p                                  |
|-----------------------|----------------|--------------------|----------------------|---------------------|------------------------------------|
|                       |                | GG (n=14)          | TT (n=36)            | 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                              |
| 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*<br>p <sub>1-2</sub> =0,021* |

Продолжение таблицы 11

|                                         |                      |                      |                      |                       |
|-----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Зонулин, нг/мл                          | 168,0 [159,0; 196,3] | 168,0 [135,2; 172,0] | 157,0 [130,5; 201,0] | 0,631                 |
| РАI-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*<br>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 <sup>2</sup>                  | 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                 |
| 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  $p < 0,05$

### Механизм участия эндотоксиновой агрессии в патогенезе кардиоваскулярных рисков при СД 1 типа

Патогенетическая цепь событий начинается в кишечнике. Хроническая гипергликемия, характерная для СД1, приводит к нарушению барьерной функции кишечника и повышению его проницаемости (синдром «дырявого кишечника»). Подтверждением этого процесса служит выявленный в исследовании повышенный уровень зонулина у пациентов с СД1. В результате нарушения плотных контактов происходит аномально высокая транслокация липополисахарида (ЛПС) грамотрицательной микрофлоры из просвета кишечника в системный кровоток.

Циркулирующий ЛПС выступает в роли мощного патоген-ассоциированного молекулярного паттерна, активирующего систему врожденного иммунитета. Ключевым звеном является взаимодействие ЛПС с эндотелиальным толл-подобным рецептором 4-го типа. Это инициирует каскад взаимосвязанных внутриклеточных сигнальных путей.

Путь NADPH-оксидаза/ROS/eNOS приводит к избыточной продукции активных форм кислорода (ROS) и снижению биодоступности оксида азота, что инициирует эндотелиальную дисфункцию.

Пути MAPK и NF-κB индуцируют экспрессию провоспалительных генов, молекул адгезии (VCAM-1) и цитокинов, поддерживая хроническое воспаление в сосудистой стенке.

Важной особенностью патогенеза СД1 является состояние «функционального истощения» систем связывания эндотоксина. Нами установлено, что эндотоксиновая агрессия протекает на фоне глубокого дисбаланса ЛПС-связывающих белков:

Наблюдается значительное повышение уровней ЛСБ и sCD14, которые способствуют презентации ЛПС рецептору TLR4, усиливая воспалительный ответ.

Отмечается критическое снижение концентрации протективного белка - BPI, способного нейтрализовать ЛПС. Нарушение соотношения между факторами презентации (ЛСБ) и нейтрализации (BPI) делает циркулирующий эндотоксин биологически более агрессивным.

Механизм эндотоксиновой агрессии тесно переплетается с классическими факторами риска. Выявлено мощное синергическое взаимодействие между гипергликемией (HbA1c) и атерогенной дислипидемией (ЛПНП) в их влиянии на активность систем нейтрализации ЛПС. В условиях неконтролируемого СД1 продукты гликирования и окисленные ЛПНП усиливают повреждение эндотелия, инициированное ЛПС, что ускоряет процессы атеросклеротического поражения сосудов и повышает риск развития артериальной гипертензии и микрососудистых осложнений.

Интенсивность эндотоксин-индуцированного воспаления модулируется индивидуальным генетическим фоном пациента. Полиморфизмы генов рецепторов врожденного иммунитета (TLR4 Asp229Gly) и регуляторных цитокинов (ТФР- $\beta$ , IL-2) определяют порог чувствительности организма к эндотоксиновой нагрузке и траекторию развития сосудистых осложнений.

Таким образом, участие эндотоксиновой агрессии в патогенезе кардиоваскулярных рисков при СД1 реализуется через триггерную роль кишечного ЛПС, который в условиях дефицита нейтрализующих белков (BPI) и генетической предрасположенности запускает каскад эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, выступая связующим звеном между метаболическими нарушениями и поражением сосудистого русла (Рисунок 8).

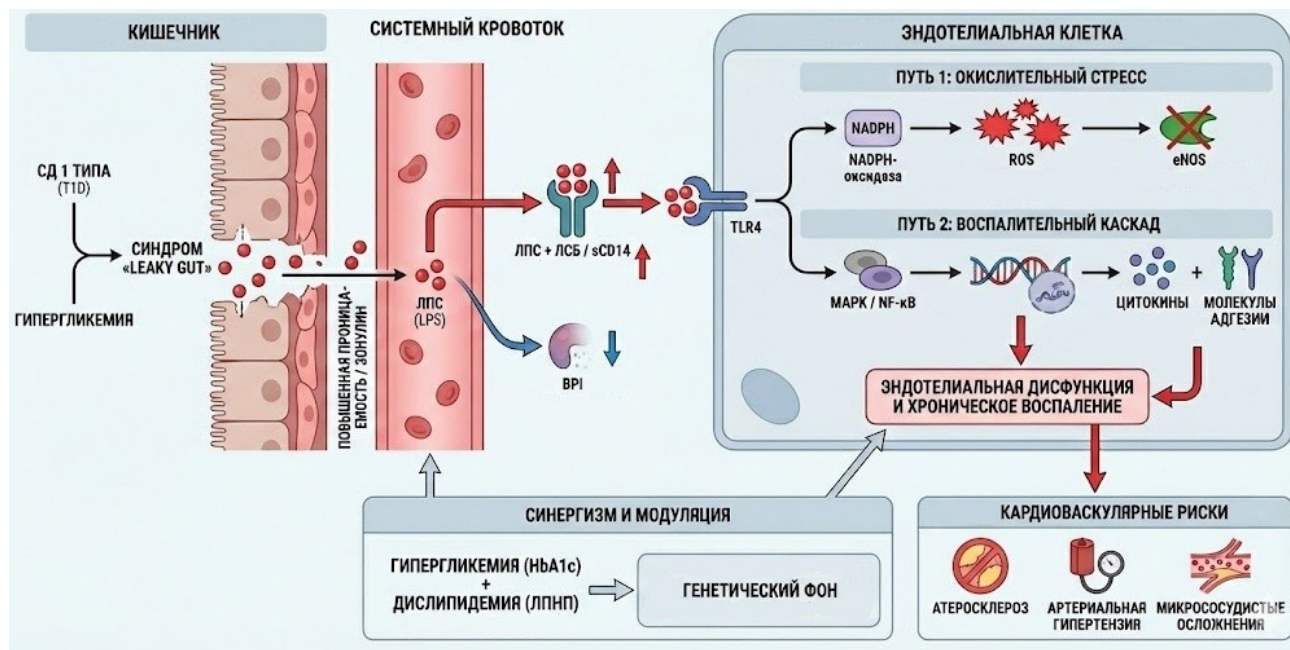


Рисунок 8 — Пути влияния ЛПС на патогенез сосудистых изменений при СД1

## Эффективность применения полифенолов винограда и минеральных вод

На втором этапе работы оценена эффективность патогенетически обоснованных немедикаментозных вмешательств.

Применение концентрата полифенолов винограда в течение 30 дней привело к выраженному противовоспалительному и гиполипидемическому эффекту. Уровень СРБ снизился на 21,4% (с 1,73 до 1,36 мг/л;  $p=0,005$ ) (Рисунок 9). Уровень ЛПНП достоверно снизился на 7,7% (с 2,48 до 2,29 ммоль/л;  $p=0,023$ ) (Рисунок 10). Также отмечено достоверное повышение уровня ЛСБ (с 6,0 до 10,2 мг/л;  $p=0,005$ ), что может отражать активацию резервов связывания эндотоксина, хотя уровень самого ЛПС значительно не изменился.

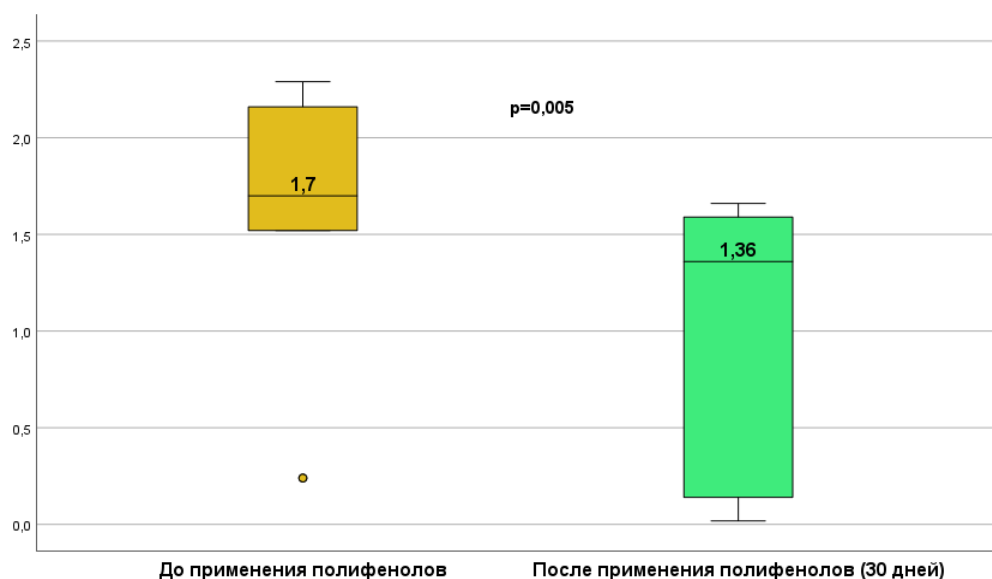


Рисунок 9 – Уровень СРБ (мг/л) до и после применения полифенолов винограда у пациентов с СД1

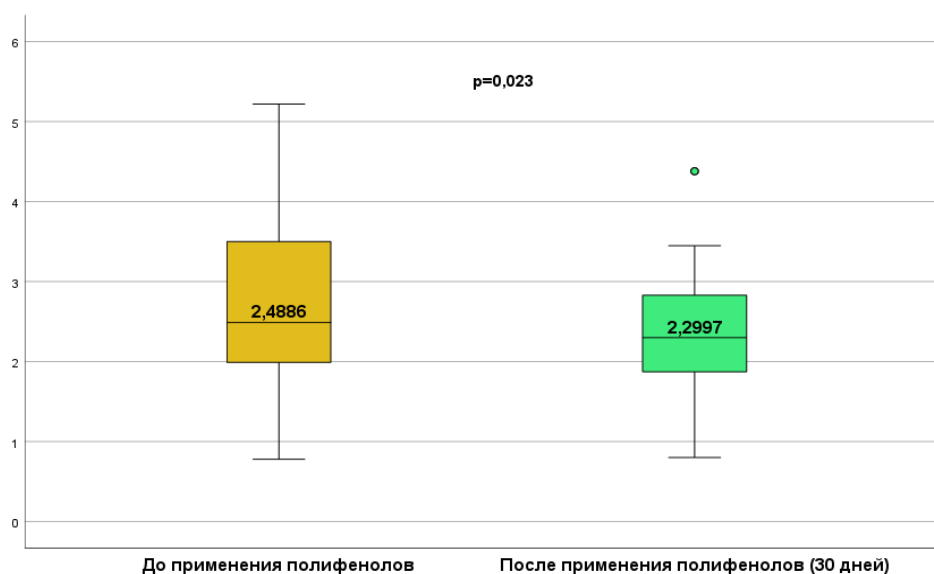


Рисунок 10 – Уровень ЛПНП (ммоль/л) до и после применения полифенолов винограда у пациентов с СД1

Применение гидрокарбонатной минеральной воды продемонстрировало высокую эффективность в отношении эндотоксинемии. 30-дневный курс привел к достоверному снижению уровня циркулирующего ЛПС на 26,5% (с 125,5 до 92,3 нг/мл;  $p=0,039$ ) (Рисунок 11). Это сопровождалось повышением уровня ЛСБ на 26,2% ( $p=0,009$ ) (Рисунок 12) и, что крайне важно, достоверным снижением уровня аполипопротеина В-100 на 8,2% (с 2,56 до 2,35 г/л;  $p=0,002$ ). Снижение ЛПС подтверждает гипотезу о способности минеральных вод укреплять кишечный барьер.

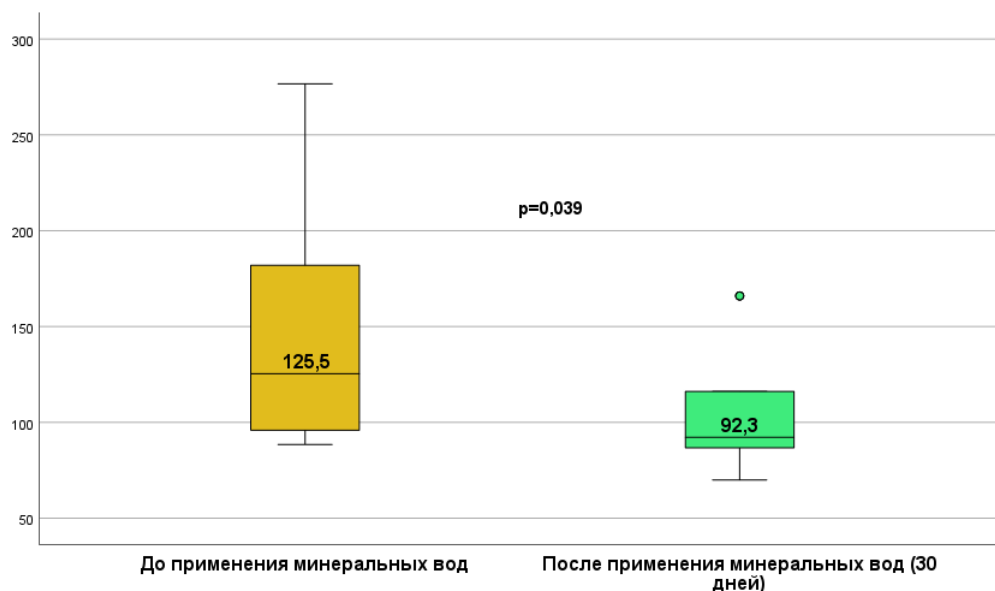


Рисунок 11 – Уровень ЛПС (нг/мл) до и после применения минеральных вод у пациентов с СД1

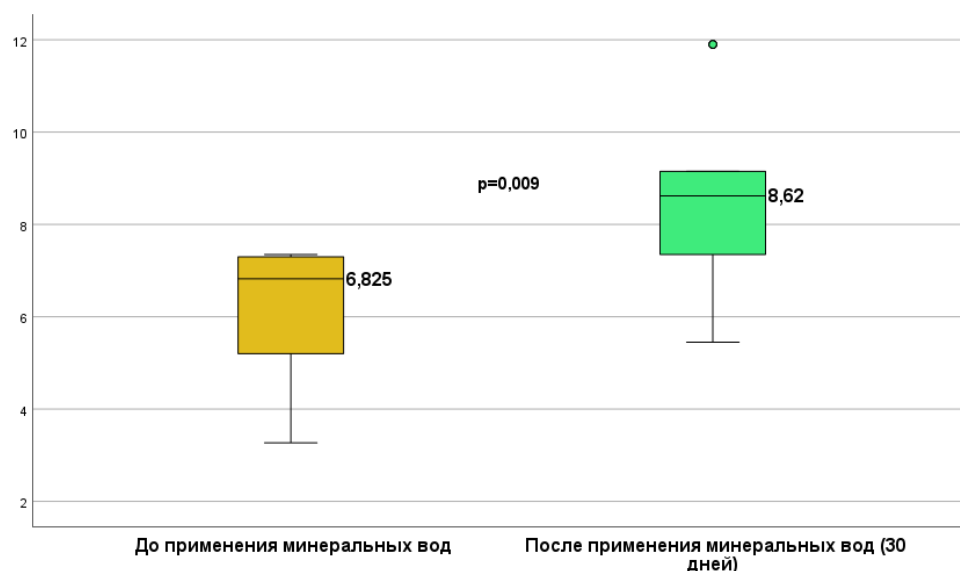


Рисунок 12 – Уровень ЛСБ (мг/л) до и после применения минеральных вод у пациентов с СД1

В контрольной группе за период наблюдения статистически значимых изменений исследуемых показателей не зафиксировано.

## Формирование персонифицированного алгоритма

На основании полученных данных разработан и научно обоснован **«Персонифицированный алгоритм лечебно-восстановительных и профилактических мероприятий при сахарном диабете 1-го типа»** (Рисунок 13). Алгоритм представляет собой пошаговую стратегию, интегрирующую новые диагностические маркеры и дифференцированные терапевтические подходы.

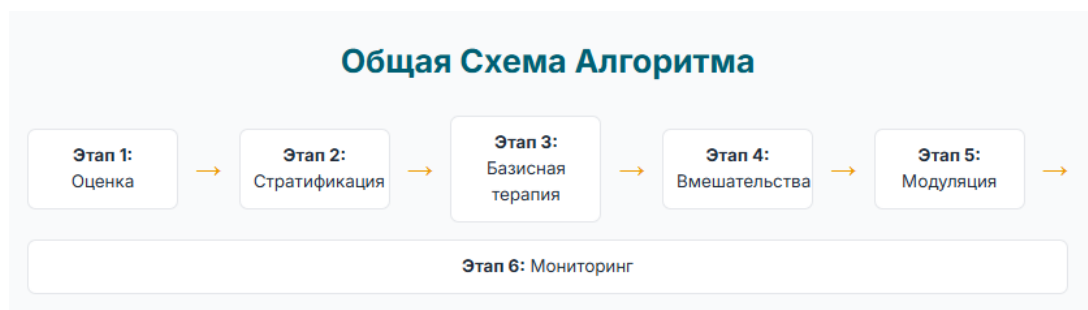


Рисунок 13 – Общая схема алгоритма

**Этап 1: Углубленная комплексная оценка.** Включает определение расширенной панели биомаркеров: маркеров воспаления (вч-СРБ), эндотоксинемии (ЛПС, ЛСБ, ВРІ), проницаемости кишечника (зонулин) и прогностическое генотипирование (TLR4, ТФР-β, VEGF, IL-2) (Рисунок 14).

### 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                                                                                                                                                             | Расширенная Персонализированная Оценка                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Уровень HbA1c</li> <li>✓ Полный липидный профиль</li> <li>✓ Артериальное давление</li> <li>✓ Скрининг микрососудистых осложнений</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Маркеры воспаления: вчСРБ</li> <li>+ Маркеры проницаемости кишечника: Зонулин</li> <li>+ Маркеры эндотоксинемии: ЛПС, ЛСБ, ВРІ</li> <li>+ Прогностическое генотипирование</li> </ul> |

Рисунок 14 – Этап 1

**Этап 2: Индивидуальная стратификация риска.** Выделение групп риска на основе не только классических (HbA1c, липиды), но и неклассических факторов (генетический профиль, уровень эндотоксинемии) (Рисунок 15).

## 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.

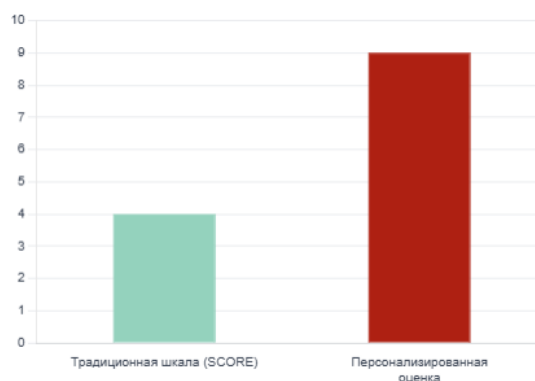


Рисунок 15 – Этап 2

**Этап 3: Базисная терапия.** Оптимизация инсулинотерапии (приоритет помп для снижения вариабельности) и статиноterapia по показаниям.

**Этап 4: Персонализированные вмешательства** (Рисунок 16).

- При выявлении признаков «кишечного» фенотипа (высокий зонулин, ЛПС, генотип ТФР- $\beta$  AA) — курсы **бальнеотерапии** для укрепления барьера.
- При доминировании системного воспаления и дислипидемии (высокий СРБ, ЛПНП) — курсы **полифенолов винограда**.

**Этап 5: Генотип-ориентированная модуляция.** Ранний старт нефропротекции (иАПФ/БРА) для носителей генотипов риска (IL-2 TT, TLR4 AG). Усиленный офтальмологический контроль для носителей генотипов риска ретинопатии (TLR4 AA, VEGF C-аллель).

**Этап 6: Динамический мониторинг.** Оценка эффективности вмешательств по динамике биомаркеров (ЛПС, СРБ) и коррекция тактики (Рисунок 17).

Внедрение данного алгоритма позволяет перейти от универсального подхода к таргетному управлению рисками, воздействуя на патогенетические механизмы, специфичные для конкретного пациента, что открывает новые возможности для профилактики сосудистых осложнений СД1.

## Этапы 3 и 4: Терапевтические Вмешательства



Рисунок 16 – Этапы 3 и 4

## Этап 6: Динамический Мониторинг и Итеративная Коррекция

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



Рисунок 17 – Этап 6

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД1), несмотря на более чем вековую историю инсулинотерапии, превратившую его из фатального заболевания в управляемое хроническое состояние, остается одной из наиболее острых медико-социальных проблем современности. Глобальный рост заболеваемости и сохраняющийся высокий уровень инвалидизации и смертности от сосудистых катастроф диктуют необходимость пересмотра существующих парадигм ведения пациентов.

Классические исследования доказали, что интенсивный гликемический контроль является фундаментом профилактики осложнений. Однако реальная клиническая практика свидетельствует о наличии значительного остаточного сердечно-сосудистого риска даже у пациентов с целевыми показателями углеводного и липидного обмена. Этот факт указывает на существование скрытых, неклассических патогенетических механизмов, требующих изучения и коррекции.

В настоящем диссертационном исследовании решена важная научная проблема — определены новые патофизиологические механизмы прогрессирования сосудистых осложнений при СД1 и научно обоснована эффективность персонифицированных немедикаментозных технологий их коррекции. Нами построена целостная патофизиологическая модель, интегрирующая метаболические, иммунологические и генетические аспекты заболевания.

Ключевым результатом работы стало доказательство того, что наряду с гипергликемией и дислипидемией, ведущую роль в поражении сосудистого русла играет хроническая метаболическая эндотоксинемия. Нами установлено, что у пациентов с СД1 наблюдается «эндотоксиновая агрессия», обусловленная нарушением барьерной функции кишечника и повышенной транслокацией липополисахарида (ЛПС) в системный кровоток. Этот процесс усугубляется глубоким дисбалансом систем антиэндотоксиновой защиты: критическим снижением уровня протективного бактерицидного/повышающего проницаемость белка (BPI) и дефицитом секреторного IgA, на фоне компенсаторного повышения провоспалительных переносчиков эндотоксина (ЛСБ, sCD14).

Доказано, что этот иммунно-метаболический дисбаланс запускает каскад хронического низкоинтенсивного воспаления, индуцирует эндотелиальную дисфункцию, патологический ангиогенез и фиброз, приводя к развитию специфических осложнений. При этом выраженность патологических процессов и профиль риска в значительной степени детерминированы индивидуальными генетическими особенностями пациента (полиморфизмы генов TLR4, VEGF, IL-2, TFP-β).

Логическим итогом работы стала разработка персонифицированного алгоритма лечебно-восстановительных мероприятий. Он знаменует переход от унифицированного подхода к стратегии, учитывающей уникальный «молекулярный паспорт» пациента. Нами научно обосновано включение в терапию таргетных немедикаментозных вмешательств: курсов бальнеотерапии для укрепления кишечного барьера и снижения эндотоксинемии, а также концентрата полифенолов винограда для подавления системного воспаления и коррекции атерогенной дислипидемии. Реализация данного подхода открывает новые возможности для проактивной профилактики сосудистых осложнений, улучшения качества и продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

## 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 эндотоксическая агрессия и глубокий дисбаланс эндотоксин-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) антиэндотоксического 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 показано назначение курсов бальнеотерапии с использованием гидрокарбонатных минеральных вод, как средства, входящего в состав мультивекторной антиэндотоксиновой составляющей. При доминировании системного воспаления и атерогенной дислипидемии рекомендуется курсовой прием концентрата полифенолов винограда.

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 персонифицированной 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 персонифицированный 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, ТФР-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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Дисбаланс липополисахарид-связывающих систем при сахарном диабете 1-го типа, или новые перспективы профилактики осложнений / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева [и др.] // **Патогенез.** – 2025. – Т. 23, № 3. – С. 56-61.
2. Яцков, И. А. Перспективы применения полифенолов винограда у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, С. Рой // **Ожирение и метаболизм.** – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 123-133.
3. Липополисахарид-связывающий белок и артериальная гипертензия у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / Р. Х. Усеинова, В. А. Белоглазов, И. А. Яцков [и др.] // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки.** – 2025. – № 4-1. – С. 260-265.
4. Дисбаланс антиэндотоксинового иммунитета у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа как потенциальная цель профилактики и лечения / В. А. Белоглазов, И. А. Яцков, А. И. Гордиенко [и др.] // **Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.** – 2024. – № 6. – С. 85-88.
5. Влияние контроля гликированного гемоглобина и липопротеинов низкой плотности на уровень липополисахарид-связывающих систем у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева [и др.] // **Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.** – 2025. – Т. 15, № 3. – С. 79-84.
6. Особенности влияния полиморфизма Asp229Gly гена TLR4 на маркеры сосудистых изменений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева [и др.] // **Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.** – 2024. – № 6. – С. 102-106.
7. Дисбаланс эндотоксин-связывающих систем у пациентов с диабетом 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева [и др.] // **Acta Biomedica Scientifica.** – 2025. – Т. 10, № 3. – С. 91-98.
8. Особенности влияния полиморфизма гена VEGF-634G/ на уровень бактерицидного/повышающего проницаемость белка, как потенциальная мишень в лечении и профилактике у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, А. А. Терещенко [и др.] // **Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.** – 2025. – № 1. – С. 121-124.

9. Коррекция липидного профиля как стратегическая цель лечения и реабилитации пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Д. И. Ульянова [и др.] // **Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.** – 2025. – № 2. – С. 131-136.

10. Микробиота и синдром повышенной кишечной проницаемости при сахарном диабете 1 и 2 типа / Я. В. Дворянчиков, С. М. Деунежева, В. А. Белоглазов, И. А. Яцков // **Ожирение и метаболизм.** – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 309-315.

11. Яцков, И. А. Полиморфизм Arg25Pro гена TGFβ как фактор дифференцированного подхода к профилактике у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева // **Физиотерапевт.** – 2024. – № 6. – С. 114-120.

12. Повышенная кишечная проницаемость как потенциальная цель лечения и реабилитации пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, И. Н. Репинская [и др.] // **Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.** – 2024. – № 5. – С. 89-93.

13. Дислипидемия как стратегическая цель лечения и реабилитации пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, И. Н. Репинская [и др.] // **Вестник физиотерапии и курортологии.** – 2024. – Т. 30, № 4. – С. 58-63.

14. Профили изменения артериального давления и показатели ригидности сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Республике Крым / Р. Х. Усеинова, В. А. Белоглазов, И. А. Яцков, И. Н. Репинская // **Таврический медико-биологический вестник.** – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 34-40.

15. 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.

16. Липополисахарид-связывающие системы в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева [и др.] // **Acta Biomedica Scientifica.** – 2025. – Т. 10, № 5. – С. 107-113.

17. Липополисахарид-связывающий белок и sCD14 у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и диабетической нефропатией / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева [и др.] // **Патогенез.** – 2026. – Т. 24, № 1. – С. 64-69.

18. Влияние различных методов инсулинотерапии на уровень эндотоксин-связывающих систем, маркеров воспаления и гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева [и др.] // **Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.** – 2025. – Т. 15, № 4. – С. 76-83.

19. Опыт применения минеральных вод у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа с целью коррекции эндотоксинемии / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева [и др.] // **Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.** – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 26-31.

20. Влияние применения концентрата полифенолов винограда на показатели эндотоксинемии и липидного профиля у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева [и др.] // **Доктор.ру.** – 2025.

21. Некоторые особенности вазоактивных факторов у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева [и др.] // **Патогенез.** – 2025. – Т. 23, № 4. – С. 46-50.

22. Метаболическая эндотоксинемия у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа / А. А. Горлов, В. А. Белоглазов, И. А. Яцков [и др.] // **Клинический разбор в общей медицине.** – 2025. – Т. 6, № 10. – С. 32-38.

## Тезисы, опубликованные по материалам конференций

1. Влияние полиморфизма С-589Т гена IL4 на уровень эндотелина-1 у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / И. А. Яцков, Е. С. Агеева, В. А. Белоглазов [и др.] // Актуальные проблемы фундаментальной и клинической медицины : Сборник тезисов докладов по итогам II межвузовской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых, Москва, 09 апреля 2025 года. – Москва: Московский университет "Синергия", 2025. – С. 198-200.
2. Влияние уровня растворимых рецепторов CD14 на риск развития диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева, И. Н. Репинская // Сахарный диабет - неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия : Сборник тезисов X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием, посвященный 100-летию со дня образования Российской ассоциации эндокринологов, эндокринологической службы РФ и 100-летию со дня образования Эндокринологического научного центра, Москва, 27–30 мая 2025 года. – Москва: ООО "Типография "Печатных Дел Мастер", 2025. – С. 361.
3. Asp299Gly Polymorphism of the TLR4 Gene Impacts HDL Levels in Type 1 Diabetes Mellitus / I. Yatskov, V. Beloglazov, E. Ageeva, L. Dubuske // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2025. – Vol. 155, No. S2. – P. AB27.
4. Lys198Asp Polymorphism of EDN1 Gene and HbA1c Level in Type 1 Diabetes Mellitus / I. Yatskov, V. Beloglazov, E. Ageeva, L. Dubuske // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2025. – Vol. 155, No. S2. – P. AB27.
5. Asp299Gly Polymorphism of the TLR4 Gene May Influence HbA1c in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus / V. Beloglazov, I. Yatskov, E. Ageeva, L. Dubuske // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2025. – Vol. 155, No. S2. – P. AB28.
6. Влияние длительности заболевания сахарным диабетом 1 типа на риск развития полинейропатии / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, В. Б. Калиберденко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № S6. – С. 105.
7. Полиморфизм ASP299GLY гена Toll-подобного рецептора 4 типа может являться протективным при сахарном диабете 1 типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № S6. – С. 59.
8. IL-2 gene T330G polymorphism impacts angiotensin-2 and transforming growth factor-beta in type 1 diabetes mellitus / E. Ageeva, V. Beloglazov, I. Yatskov [et al.] // Annals of Allergy, Asthma and Immunology. – 2025. – Vol. 135, No. 5 S1. – P. S72.
9. Яцков, И. А. Минеральные воды Крыма и виноградные полифенолы: новый подход к коррекции метаболических нарушений и эндотоксинемии при сахарном диабете 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2025. – Т. 31, № 3. – С. 105.
10. Яцков, И. А. Перспективы исследования применения полифенольных концентратов у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Н. А. Шадчнева // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2024. – Т. 30, № 3. – С. 134-135.
11. 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.
12. Bactericidal/permeability-increasing protein is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus / V. Beloglazov, I. Yatskov, E. Ageeva, L. Dubuske // Annals of Allergy, Asthma and Immunology. – 2024. – Vol. 133, No. S6. – P. S62.

13. Lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are Elevated in patients with type 1 diabetes mellitus / V. Beloglazov, I. Yatskov, E. Ageeva, L. Dubuske // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2024. – Vol. 133, No. S6. – P. S62.
14. Cc variant of the -634G/C polymorphism of the VEGF gene is associated with higher HDL levels in patients with type 1 diabetes mellitus / V. Beloglazov, I. Yatskov, E. Ageeva, L. Dubuske // *Allergy*. – 2025. – Vol. 80, No. S114. – P. S765.
15. The -634G/C polymorphism of the vegf gene affects bpi concentration in patients with type 1 diabetes mellitus / I. Yatskov, V. Beloglazov, E. Ageeva, L. Dubuske // *Allergy*. – 2025. – Vol. 80, No. S114. – P. S765.
16. The sCD14 level in patients with type 1 diabetes mellitus may be related to the -786T/C polymorphism of the NOS3 gene / V. Beloglazov, I. Yatskov, E. Ageeva, L. Dubuske // *Allergy*. – 2025. – Vol. 80, No. S114. – P. S766.
17. The sCD14 Levels Affect the Risk of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes Mellitus / V. Beloglazov, I. Yatskov, E. Ageeva [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2026. – Vol. 157, No. S2. – P. AB119.
18. The Influence of Grape Polyphenol Concentrate on Systemic Inflammation in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus / I. Yatskov, V. Beloglazov, E. Ageeva [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2026. – Vol. 157, No. S2. – P. AB119.
19. Effect of HbA1c and LDL on LPS-binding Systems in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus / I. Yatskov, V. Beloglazov, E. Ageeva [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2026. – Vol. 157, No. S2. – P. AB119.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|               |   |                                                         |
|---------------|---|---------------------------------------------------------|
| ANG2          | - | Ангиотензин-2                                           |
| ANOVA         | - | Дисперсионный анализ                                    |
| ApoB-100      | - | Аполипопротеин В-100                                    |
| BPI           | - | Бактерицидный/повышающий проницаемость белок            |
| eNOS          | - | Эндотелиальная синтаза оксида азота                     |
| HbA1c         | - | Гликированный гемоглобин                                |
| IL-2          | - | Интерлейкин-2                                           |
| IL-6          | - | Интерлейкин-6                                           |
| PAI-1         | - | Ингибитор активатора плазминогена-1                     |
| sCD14         | - | Растворимый рецептор CD14                               |
| sIgA          | - | Секреторный иммуноглобулин А                            |
| TLR4          | - | Толл-подобный рецептор 4-го типа (Toll-like receptor 4) |
| VEGF          | - | Фактор роста эндотелия сосудов                          |
| АГ            | - | Артериальная гипертензия                                |
| иАПФ          | - | Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента            |
| БРА           | - | Блокаторы рецепторов ангиотензина II                    |
| ИМ            | - | Инфаркт миокарда                                        |
| ИМТ           | - | Индекс массы тела                                       |
| ИФА           | - | Иммуноферментный анализ                                 |
| ЛПВП          | - | Липопротеины высокой плотности                          |
| ЛПНП          | - | Липопротеины низкой плотности                           |
| ЛПС           | - | Липополисахарид                                         |
| ЛСБ           | - | Липополисахарид-связывающий белок                       |
| НПТИ          | - | Непрерывная подкожная инсулинотерапия                   |
| ОХ            | - | Общий холестерин                                        |
| СД1           | - | Сахарный диабет 1-го типа                               |
| СКФ           | - | Скорость клубочковой фильтрации                         |
| СОЭ           | - | Скорость оседания эритроцитов                           |
| СРБ           | - | С-реактивный белок                                      |
| ТГ            | - | Триглицериды                                            |
| ТФР- $\beta$  | - | Трансформирующий фактор роста-бета                      |
| ФНО- $\alpha$ | - | Фактор некроза опухоли-альфа                            |
| ЭТ-1          | - | Эндотелин-1                                             |