

ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА¹

LIPOPOLYSACCHARIDE-BINDING PROTEIN AND ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

**R. Useinova
V. Beloglazov
I. Yatskov
I. Repinskaya
D. Pentkovskaya**

Summary. The aim of the work was to study the concentration of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) as the main marker of endotoxin-binding systems in patients with DM1 and hypertension. *Objectives:* to search for potential relationships between the risk of hypertension and the level of LBP, to study the role of LBP in the development of hypertension in the group of patients with DM1, to determine the significance of the relationship between LBP and the risk of hypertension, and to search for possible links in the regulation of lipopolysaccharide-binding systems in patients with DM1. *The hypothesis of the study:* LBP may be a potentially significant marker of the risk of hypertension, which in the future may become the point of application of personalized therapy. *Methods.* The study included 92 patients with a diagnosis of DM1. According to medical records, 32 patients had hypertension. The patients underwent an enzyme immunoassay (ELISA) blood plasma test to determine the level of LBP (ng/ml). *Results.* The area under the ROC curve corresponding to the relationship between the prognosis of hypertension and the level of LDL in peripheral blood was 0.706 ± 0.061 with 95 % CI: 0.586–0.826, $p=0.004$. When the concentration of LBP was equal to or greater than 5.75 ng/ml, a low risk of hypertension was predicted.

Keywords: diabetes mellitus, lipopolysaccharide-binding protein, arterial hypertension.

Усеинова Реан Хайриевна

Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского,

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский
институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь
rean98@mail.ru

Белоглазов Владимир Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий,
Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского,
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский
институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь
biloglazov@mail.ru

Яцков Игорь Анатольевич

кандидат медицинских наук, доцент,
Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского,
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский
институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь
egermd@yandex.ru

Репинская Ирина Николаевна

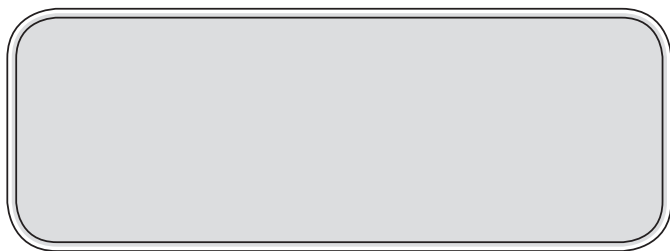
Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского,
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский
институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь
repinskaya.irona@mail.ru

Пентковская Доната Александровна

Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского,
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский
институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь
pentkovskaya@gmail.com

Аннотация. Целью исследования явилось изучение концентрации липопо-
лисахарид-связывающего белка (ЛСБ) как основного маркера эндотоксин-
связывающих систем у пациентов с СД1 и АГ. **Задачи:** поиск потенциальных
взаимосвязей между риском возникновения АГ и уровнем ЛСБ, исследова-
ние роли ЛСБ в развитии АГ в группе пациентов с СД1, определение значи-
мости взаимосвязи ЛСБ и риска развития АГ и поиск возможных звеньев
регуляции функционирования липополисахарид-связывающих систем
у пациентов с СД1. **Гипотеза исследования:** ЛСБ может быть потенциально
значимым маркером риска развития АГ, что в перспективе может стать точ-
кой приложения персонализированной терапии. **Методы.** В исследование
было включено 92 пациента с диагнозом СД1. У 32 пациентов по данным
медицинской документации установлено наличие АГ. Пациентам было про-
ведено исследование плазмы крови методом иммуноферментного анализа

¹ Исследование выполнено при поддержке гранта Государственного Совета Республики Крым молодым ученым Республики Крым (Постановление Президиума Государственного Совета Республики Крым от 22.01.2025 г. № п95-3/25).



Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире — на их долю приходится 17,9 миллионов смертей ежегодно и 31 % всех смертей в мире [1]. Заболевания, ассоциированные с атеросклерозом и артериальной гипертензией, являются наиболее распространенными формами ССЗ [2, 3]. В настоящее время известно, что развитию данной патологии способствует хроническое воспаление кровеносных сосудов, однако, причины хронического воспаления остаются малоизученными. В последние годы липополисахарид (ЛПС), который является компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий, был отмечен как потенциальный источник хронического слабовыраженного системного воспаления [4]. Грамотрицательные бактерии колонизируют резидентную микробиоту в желудочно-кишечном тракте, мочеполовых и дыхательных путях человека, а также в полости рта. Состояние хронически повышенного уровня липополисахарида в сыворотке, при котором уровень ЛПС сыворотки крови в 10–50 раз ниже, чем у пациентов с сепсисом, было обозначено как «метаболическая эндотоксинемия» [5]. Несколько исследований на мышах и людях показали, что метаболическая эндотоксинемия связана с метаболическими нарушениями, такими как ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет [6].

Липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) — белок острой фазы с молекулярной массой <60 кДа, связывающий полимеры липополисахарида в крови и переносающий его мономеры в клеточный рецепторный комплекс, состоящий из CD14, MD2 и Toll-подобного рецептора 4 типа (TLR4), который активирует иммунные клетки посредством продукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин 1, интерлейкин 6, интерлейкин 8 и интерферон β [7]. Когда липополисахарид попадает в кровь даже на субклиническом уровне воспаления, ЛСБ синтезируется в основном в печени, что отражает активацию воспалительной реакции. Концентрация ЛСБ в сыворотке у здоровых людей находится в диапазоне $\approx 0,1$ –10 мкг/мл, но увеличивается более чем в 10 раз во время острого воспаления [8]. Кроме того, сообщалось, что концентрация ЛСБ в сыворотке достигает пика через 12 часов после воздействия небольшого количества липополисахарида и ЛСБ имеет более длительный период полурас-

(ИФА) для определения уровня ЛСБ (нг/мл). *Результаты.* Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза АГ и уровня ЛСБ в периферической крови, составила $0,706 \pm 0,061$ с 95 % ДИ: 0,586–0,826, $p=0,004$. При концентрации ЛСБ равной или превышающей значение 5,75 нг/мл прогнозировался низкий риск АГ.

Ключевые слова: сахарный диабет, липополисахарид-связывающий белок, артериальная гипертензия.

пада, чем липополисахарид в крови [9]. Следовательно, концентрация ЛСБ в сыворотке является стабильным индикатором воздействия липополисахарида.

В нескольких эпидемиологических исследованиях сообщалось о перекрестных ассоциациях уровней ЛСБ в сыворотке с наличием атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, было проведено только одно исследование, посвященное влиянию уровня ЛСБ в сыворотке крови на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [11], обнаружившее статистически значимую связь между сывороточными уровнями ЛСБ и смертностью у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, перенесших коронарографию; а оценки ассоциаций уровня ЛСБ и риска развития артериальной гипертензии не проводилось вовсе. Целью данного исследования явилось изучение влияния уровня ЛСБ на риск развития АГ у пациентов с СД1.

Материалы и методы

В исследование были включены 92 пациента с верифицированным диагнозом СД 1 типа, находившиеся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ РК «Республиканская больница имени Н.А. Семашко», среди которых было 45 мужчин и 47 женщин. Среди 92 пациентов, включенных в исследование, верифицированный диагноз «артериальная гипертензия» имели 32 человека. Исследования проводились с соблюдением принципов Хельсинской декларации 1975 года, пересмотренной в 2013 году. Протокол исследования №10 одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, 10 октября 2024 г. Предварительно ознакомившись с ходом исследования и изучив информацию о нем, все пациенты подписали информированное добровольное согласие. Критериями исключения являлись: отказ пациента на любом из этапов исследования, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, ограничивающих прогноз и снижающих ожидаемую продолжительность жизни менее 1 года, наличие инфекционных заболеваний в период обострения, онкологических заболеваний, противоопухолевая терапия, период беременности или лактации.

Оценку уровня ЛСБ проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на базе центра коллектив-

ного пользования научного оборудования «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», оснащенного прибором для проведения высокочувствительного иммуноферментного анализа с использованием теста ИФА (Cloud Clone Corp; Ухань, провинция Хубэй, Китай). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью лицензированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27. Для оценки качества эффективности прогностической модели, а также для нахождения оптимальной точки (точка cut-off) порогового значения уровня ЛСБ, применялся ROC-анализ с построением ROC-кривой. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: больные, имеющие верифицированный диагноз артериальной гипертензии, выставленный согласно критериям Российского кардиологического общества (32 человека), и пациенты без подтвержденной АГ (60 человек). Основные характеристики исследуемых групп пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

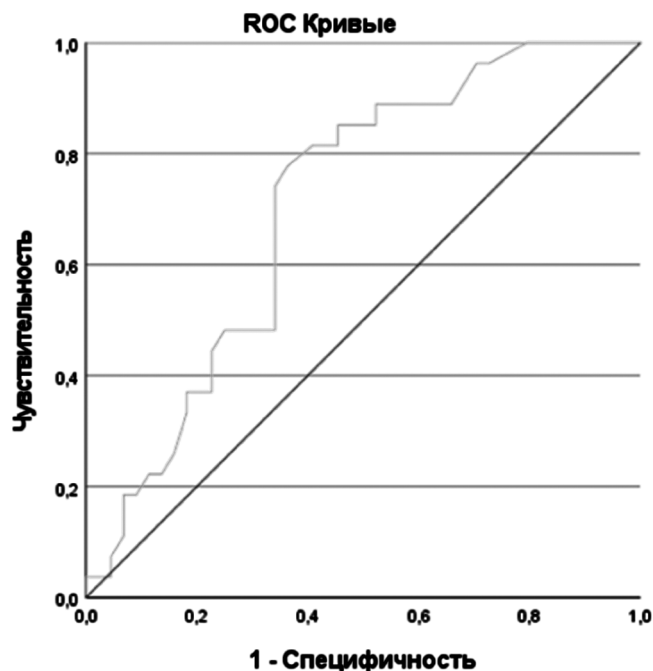
Клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп пациентов

Параметр	Нет АГ (n=60)	АГ (n=32)	p
Возраст, полных лет	30,0 (21,0–38,0)	48,5 (37,5–59,0)	<0,001*
Стаж заболевания, полных лет	6,0 (2,5–12,0)	23,0 (15,0–34,0)	<0,001*
САД, мм рт. ст.	110,0 (110,0–120,0)	125,0 (112,5–137,5)	<0,001*
ДАД, мм рт. ст.	70,0 (70,0–80,0)	80,0 (70,0–80,0)	<0,001*
СРБ, мг/л	0,77 (0,26–2,38)	1,09 (0,63–1,86)	0,459
ЛСБ, мг/л	6,81 (5,19–11,1)	5,35 (4,04–5,76)	0,004*
СКФ, мл/мин	88,5 (79,0–102,0)	74,5 (60,0–86,0)	<0,001*
ИМТ, кг/м ²	22,0 (20,4–24,9)	26,5 (23,5–29,0)	<0,001*
НbA1c, %	9,15 (7,3–11,6)	8,0 (7,11–8,6)	0,010*
Холестерин общий, ммоль/л	4,85 (4,1–5,41)	5,35 (4,35–6,25)	0,037*
Микроальбуминурия, мг/сут	15,4 (10,6–28,9)	18,3 (10,1–300,2)	0,106

* — достоверно при $p < 0,05$

Всем пациентам проводилось исследование уровня высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), гликированного гемоглобина (HbA1C), сывороточного ЛСБ на момент поступления в эндокринологическое отделение. Медиана концентрации ЛСБ, определенная в результате ИФА сыворотки крови пациентов без АГ, составляла 6,81 (5,19–11,1) мг/л, у пациентов с АГ — 5,35 (4,04–5,76) мг/л; медиана уровня СРБ в группе больных без АГ 0,77 (0,26–2,38), с АГ — 1,09 (0,63–1,86) (табл. 1).

В результате ROC-анализа взаимосвязи уровня ЛСБ периферической крови с риском развития АГ у пациентов с СД1 площадь под ROC-кривой составила $0,706 \pm 0,061$ с 95% ДИ: 0,586–0,826. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,004$) (рис. 1). Пороговое значение концентрации сывороточного ЛСБ в точке cut-off составило 5,75 мг/л. При уровне ЛСБ менее или равном данному значению прогнозировался высокий риск АГ. Чувствительность и специфичность метода составили 74,1 % и 65,9 % соответственно.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 1. ROC-кривая взаимосвязи прогноза артериальной гипертензии и уровня ЛСБ периферической крови

Обсуждение

Распространенность аутоиммунных заболеваний, включая СД1, заметно возросла за последние десятилетия. СД1 характеризуется абсолютным дефицитом инсулина, вызванным потерей инсулин-продуцирующих бета-клеток поджелудочной железы, и повышенной заболеваемостью и смертностью, в основном из-за долгосрочных осложнений диабета [12]. Было продемонстрировано, что сочетание сердечно-сосудистых

факторов риска и состояния слабовыраженного воспаления связано с прогрессированием как микро-, так и макро сосудистых осложнений диабета при СД1. Высвобождение бактериального липополисахарида (ЛПС, эндотоксина) в кровоток считается возможным источником хронической воспалительной реакции при СД1 и связана с прогрессированием диабетической нефропатии, сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза. Помимо возможных факторов, предрасполагающих пациентов с СД1 к повышенной эндотоксинемии и слабовыраженному воспалению (таких как синдром повышенной кишечной проницаемости, дисбактериоз кишечной микробиоты, гипергликемия и т.д.), особый интерес представляет потенциальная протекторная роль ЛСБ в контексте риска развития гипертензивных нарушений в группе пациентов с СД1.

Механизмы, посредством которых циркулирующие ЛПС нарушают различные метаболические функции, становятся все более понятными. В частности, когда ЛПС достигают жировой ткани, они взаимодействуют с макрофагами, локализованными в жировой ткани, и вызывают выработку воспалительных цитокинов, тем самым подавляя потемнение адипоцитов [13]. Поскольку потемнение адипоцитов играет решающую роль в метаболизме триглицеридов, считается, что подавление потемнения адипоцитов ЛПС способствует снижению липидного метаболизма, ожирению и повышению артериального давления через артериосклероз. Кроме того, в исследованиях *in vitro* с использованием линий миобластных клеток было показано, что ЛПС повышает резистентность к инсулину посредством индуцируемого опосредованного синтазой оксида азота нитрования тирозина субстрата инсулинового рецептора 1. Кроме того, сообщалось, что ЛПС вызывают апоптоз в гепатоцитах через толл-подобный рецептор 4 типа, что приводит к повреждению печени [14]. Следовательно, предполагается, что циркулирующие ЛПС нарушают клеточные функции в различных органах, что приводит к различным расстройствам метаболизма.

Липополисахарид-связывающий белок связывается с липополисахаридом грамотрицательных бактерий, образуя комплексы ЛПС/ЛСБ. ЛСБ необходим для переноса ЛПС на толл-подобный рецептор (TLR4) клеток миелоидного ряда, запуская клеточные реакции на ЛПС. Также было продемонстрировано, что ЛСБ усиливает иммунный ответ на грамположительные бактерии. ЛСБ в настоящее время признан рецептором распознавания паттернов, который переносит микробные лиганды на рецепторы, такие как TLR4 [15]. В сыворотке здоровых людей уровни ЛСБ колеблются от 5 до 15 мкг/мл. Однако, физиологическая роль ЛСБ сравнительно менее изучена. У мышей, получавших стандартную диету, развивалось воспаление печени, окислительный стресс и фиброз, когда ЛСБ был подавлен в печени [16]. Также

сообщалось, что мышцы с нокаутом ЛСБ защищены от токсического поражения печени [17]. Это указывает на противоположную роль относительно низких уровней ЛСБ в физиологических условиях и обычно высоких уровней ЛСБ в патологических состояниях. Антитела, нейтрализующие связывание ЛПС с ЛСБ, защитили мышей от эндотоксемического шока при одновременном введении с ЛПС [18]. Однако, было показано, что высокие уровни ЛСБ, такие как у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком, подавляют реакцию на ЛПС макрофагов человека, что указывает на защитную роль повышенного уровня ЛСБ в сыворотке при сепсисе [19].

В некоторых работах предполагается наличие связи между концентрацией ЛПС в плазме и нарушением метаболизма глюкозы, однако, другие исследования демонстрируют противоречивые данные — Fuke, Sawada и др. не обнаружили значительной корреляции между уровнями ЛПС в крови и HbA1c. Это может быть связано с различными периодами полураспада ЛПС и ЛСБ в крови. В исследовании, в котором ЛПС вводили в кровь человека, концентрация ЛПС в крови достигала пика через 5 минут и исчезала через 15 минут [20]. С другой стороны, увеличение концентрации ЛБП в крови, вызванное инъекцией ЛПС, сохраняется в течение 3 дней после инъекции ЛПС. Поскольку HbA1c является мерой гипергликемического состояния в прошлом, он по своей природе может быть сильнее связан с концентрацией ЛБП, чем с концентрацией ЛПС в крови.

Взаимосвязь сердечно-сосудистого риска и концентрации ЛСБ в сыворотке периферической крови изучалась в группе пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, острыми цереброваскулярными событиями и острым коронарным синдромом [21]. В исследовании Metz, Brines и др. (2025), в котором определялись уровни ключевых циркулирующих биомаркеров врожденных иммунных реакций и воспаления (ЛСБ, С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), лептин и адипонектин) у взрослых женщин с избыточной массой тела, артериальной гипертензией и дислипидемией, концентрация сывороточного ЛСБ была достоверно повышена ($p=0,017$) по сравнению с группой здорового контроля [22]. Некоторые показатели, которые косвенно могут отражать развитие артериальной гипертензии в группе пациентов с диабетом и их ассоциации с концентрацией ЛСБ были исследованы в работе Sakura, Morioka и др. Однако, данное исследование, затронувшее только пациентов с СД2, продемонстрировало, что сывороточные уровни ЛСБ независимо и положительно коррелировали со скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) у пациентов с СД2. Два предыдущих исследования показали, что сывороточные уровни ЛСБ были значимым предиктором развития ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой смертности, независимо от установленных сердечно-сосудистых факторов риска

и воспалительных маркеров [23]. Недавно было показано, что сывороточные уровни ЛСБ независимо связаны с толщиной интима-медиа сонной артерии, наиболее установленным морфологическим косвенным маркером сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности после поправки на возраст, пол, ИМТ и уровни СРБ у здоровых лиц [24]. СРПВ также была установлена как независимый предиктор будущих сердечно-сосудистых событий и смертности, и ее взаимосвязь с уровнем сывороточного ЛСБ указывает на возможную роль последнего в прогрессировании атеросклероза.

Несмотря на наличие многочисленных данных об ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний с уровнем ЛСБ в группе пациентов с СД2, взаимосвязь уровня ЛСБ с риском развития АГ в группе пациентов с СД1 не изучена.

По нашему мнению, полученные нами данные о повышенном риске развития АГ при СД1 у пациентов с более низкими исходными значениями ЛСБ, являются на первый взгляд парадоксальными. Вместе с тем объяснение этому «парадоксу» может быть найдено в вероятном гликировании молекулы ЛСБ при СД1. При этом образование комплекса ЛПС + гликированный ЛСБ меняет аффинность данного комплекса к толл-подобным рецепторам 4 типа, и приводит к уменьшению провоспалительного ответа на ЛПС.

Заключение

Выявлено, что при уровне в периферической крови липополисахарид-связывающего белка менее или рав-

ному 5,75 мг/л (точка cut-off) прогнозируется высокий риск развития артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 1 типа (чувствительность и специфичность метода составили 74,1 % и 65,9 % соответственно). Таким образом, ЛСБ может являться потенциально прогностическим фактором в контексте развития АГ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Более глубокое понимание взаимосвязей между эндотоксinemией и эндотоксин-связывающими системами важно для разработки будущих стратегий лечения и профилактики сосудистых осложнений сахарного диабета 1 типа. Потенциальные клинические применения такого анализа можно экстраполировать на возможность использования плазменных концентраций ЛПС и ЛСБ при определении терапевтических стратегий для людей с аномальным метаболизмом глюкозы как одного из ведущих факторов кардиоваскулярного риска. С другой стороны, сообщалось, что диетические факторы, такие как олигосахариды, пробиотики и полифенолы, потенциально снижают концентрацию ЛПС в плазме [25]. Если роль уровней ЛСБ и ЛПС в качестве предикторов риска развития АГ у пациентов с СД1 будет дополнительно продемонстрирована, в будущем может оказаться возможным разработать индивидуализированные диетические вмешательства (олигосахариды, пробиотики и полифенолы), направленные на коррекцию дисбаланса эндотоксин-реализующих/эндотоксин-связывающих систем у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Cardiovascular disease. World Heart Day. Available at: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day/en/. (Accessed 10 June 2019)
2. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment / A.V. Poznyak, N.K. Sadykhov, A.G. Kartuesov, E.E. Borisov, A.A. Melnichenko, A.V. Grechko, A.N. Orekhov // *Front Cardiovasc Med.* — 2022. — Vol. 9. — P. 19. — DOI 10.3389/fcvm.2022.959285.
3. Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and coronary artery disease / W. Frąk, A. Wojtasińska, W. Lisińska, E. Młynarska, B. Franczyk, J. Rysz // *Biomedicines.* — 2022. — Vol. 10, No. 8. — P. 1938. — DOI 10.3390/biomedicines10081938.
4. The Role of Lipopolysaccharide-Induced Cell Signalling in Chronic Inflammation / M.J. Page, D.B. Kell, E. Pretorius // *Chronic Stress (Thousand Oaks).* — 2022. — Vol. 6. — P. 18. — DOI 10.1177/24705470221076390.
5. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences / V.A. Beloglazov, I.A. Iatskov, E.D. Kumel'skii, V.V. Polovinkina // *Ozhirenie i metabolism [Obesity and metabolism]*. — 2021. — Vol. 18, No. 3. — P. 320–326. — DOI 10.14341/omet12750 (in Russian).
6. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: a systematic review / J.M.G. Gomes, J.A. Costa, R.C.G. Alfenas // *Metabolism.* — 2016. — Vol. 68. — P. 133–144.
7. A TLR4-independent critical role for CD14 in intracellular LPS sensing / S.O. Vasudevan, A.J. Russo, P. Kumari, S.K. Vanaja, V.A. Rathinam // *Cell Reports.* — 2022. — Vol. 39, No. 5. — P. 32. — DOI 10.1016/j.celrep.2022.110755.
8. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection / N.R. Sproston, J.J. Ashworth // *Front Immunol.* — 2018. — Vol. 13, No. 9. — P. 754. — DOI 10.3389/fimmu.2018.00754.
9. Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development / S.S. Ghosh, J. Wang, P.J. Yannie, S. Ghosh // *J Endocr Soc.* — 2020. — Vol. 4, No. 23. — DOI 10.1210/jendso/bvz039.
10. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is associated with total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study (LURIC) / P.M. Lepper, M.E. Kleber, T.B. Grammer, K. Hoffmann, S. Dietz, B.R. Winkelmann, B.O. Boehm, W. März // *Atherosclerosis.* — 2011. — Vol. 219. — P. 291–297.
11. Plasma Lipopolysaccharide-Binding Protein (LBP) Is Induced in Critically Ill Females with Gram-Negative Infections — Preliminary Study / A. Utrata, N. Schmidtner, P. Mester, S. Schmid, M. Müller, V. Pavel, C. Buechler // *Infect. Dis. Rep.* — 2025. — Vol. 17, No. 10. — DOI 10.3390/idr17010010.

12. J. Lucier, P.M. Mathias. Type 1 Diabetes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>
13. Neutrophil Migration Is Mediated by VLA-6 in the Inflamed Adipose Tissue / H. Lim, Y.H. Choe, J. Lee, G.E. Kim, J.W. Hyun, Y.M. Hyun // Immune Netw. — 2024. — Vol. 24, No. 3. — P. 23. — DOI 10.4110/in.2024.24.e23.
14. The effect of lipopolysaccharide on liver homeostasis and diseases based on the mutual interaction of macrophages, autophagy, and damage-associated molecular patterns in male F344/DuCrIj rats / Y. Takami, M. Tanaka, T. Izawa, M. Kuwamura, J. Yamate // Veterinary Pathology. — 2023. — Vol. 60, No. 4. — P. 461–472. — DOI 10.1177/03009858231173364.
15. Pattern recognition receptors in health and diseases / D. Li, M. Wu // Sig Transduct Target Ther 6. — 2021. — P. 29. — DOI 10.1038/s41392-021-00687-0.
16. Liver lipopolysaccharide binding protein prevents hepatic inflammation in physiological and pathological non-obesogenic conditions / E. Milbank, R. Díaz-Trelles, N. Dragano, J. Latorre, R. Mukthavaram, J. Mayneris-Perxachs, F. Ortega, M. Federici, R. Burcelin, P.P. Karmali, K. Tachikawa, P. Chivukula, M. López, J.M. Fernández-Real, J.M. Moreno-Navarrete // Pharmacol Res. — 2023. — Vol. 187. — DOI 10.1016/j.phrs.2022.106562.
17. Lipopolysaccharide-binding protein modulates acetaminophen-induced liver injury in mice / G.L. Su, K.Q. Gong, M.H. Fan, W.M. Kelley, J. Hsieh, J.M. Sun, M.R. Hemmila, S. Arbabi, D.G. Remick, S.C. Wang // Hepatology. — 2005. — Vol. 41, No. 1. — P. 187–195. — DOI 10.1002/hep.20533.
18. Plasma Lipopolysaccharide-Binding Protein (LBP) Is Induced in Critically Ill Females with Gram-Negative Infections— Preliminary Study / A. Utrata, N. Schmidtner, P. Mester, S. Schmid, M. Müller, V. Pavel, C. Buechler // Infect. Dis. Rep. — 2025. — Vol. 17, No. 10. — DOI 10.3390/idr17010010.
19. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes / J. Zweigner, H.J. Gramm, O.C. Singer, K. Wegscheider, R.R. Schumann // Blood. — 2001. — Vol. 98, No. 13. — P. 3800–3808. — DOI 10.1182/blood.v98.13.3800.
20. The effect of lipopolysaccharide (LPS) on inflammatory markers in blood and brain and on behavior in individually housed pigs / J. Nordgreen, C. Munsterhjelm, F. Aae, A. Popova, P. Boysen, B. Ranheim, M. Heinonen, J. Raszplewicz, P. Piepponen, A. Lervik, A. Valros, A.M. Janczak // Physiology & Behavior. — 2018. — Vol. 195. — P. 98–111.
21. Association of lipopolysaccharide-binding protein and coronary artery disease in men / P.M. Lepper, C. Schumann, K. Triantafyllou, F.M. Rasche, T. Schuster, H. Frank, E.M. Schneider, M. Triantafyllou, M. von Eynatten // J Am Coll Cardiol. — 2007. — Vol. 50, No. 1. — P. 25–31. — DOI 10.1016/j.jacc.2007.02.070.
22. Increased plasma lipopolysaccharide-binding protein and altered inflammatory mediators reveal a pro-inflammatory state in overweight women / C.N. Metz, M. Brines, X. Xue, P.K. Chatterjee, R.P. Adelson, J. Roth, K.J. Tracey, P.K. Gregersen, V.A. Pavlov // BMC Women's Health. — 2025. — Vol. 25, No. 1. — P. 57. — DOI 10.1186/s12905-025-03588-4.
23. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is associated with total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease—results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study (LURIC) / P.M. Lepper, M.E. Kleber, T.B. Grammer, K. Hoffmann, S. Dietz, B.R. Winkelmann, B.O. Boehm, W. März // Atherosclerosis. — 2011. — Vol. 219, No. 1. — P. 291–297. — DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.001.
24. Serum lipopolysaccharide-binding protein as a marker of atherosclerosis. / M. Serrano, J.M. Moreno-Navarrete, J. Puig, M. Moreno, E. Guerra, F. Ortega, G. Xifra, W. Ricart, J.M. Fernández-Real // Atherosclerosis. — 2013. — Vol. 230, No. 2. — P. 223–227. — DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.004.
25. Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors / N. Fuke, N. Nagata, H. Suganuma, T. Ota // Nutrients. — 2019. — Vol. 11, No. 10. — P. 2277. — DOI 10.3390/nu11102277.

© Усеинова Реан Хайриевна (rean98@mail.ru); Белоглазов Владимир Алексеевич (biloglazov@mail.ru);
 Яцков Игорь Анатольевич (egermd@yandex.ru); Репинская Ирина Николаевна (repinskaya.irina@mail.ru);
 Пентковская Доната Александровна (pentkovskaya@gmail.com)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»