

УДК 616.379-008.64:612.396-004.14

DOI: 10.29039/2224-6444-2025-15-3-79-84

ВЛИЯНИЕ КОНТРОЛЯ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА И ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ НА УРОВЕНЬ ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Яцков И. А., Белоглазов В. А., Агеева Е. С., Кумельский Е. Д., Репинская И. Н., Садиков А. Р.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Кумельский Евгений Дмитриевич, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ekum.rk@yandex.ru

For correspondence: Eugeny D. Kumelsky, senior teacher of department of Public Health and Healthcare, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: ekum.rk@yandex.ru

Information about authors:

Yatskov I. A., <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Beloglazov V. A., <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Ageeva E. S., <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Kumelsky E. D., <https://orcid.org/0000-0001-5090-4516>

Repinskaya I. N., <https://orcid.org/0000-0001-6200-1699>

Sadikov A. R., <https://orcid.org/0009-0000-6733-3625>

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) характеризуется аутоиммунным разрушением β -клеток поджелудочной железы, приводящим к абсолютному дефициту инсулина и хронической гипергликемии. Помимо классических осложнений, таких как ретинопатия, нефропатия и нейропатия, у пациентов с СД1 наблюдается повышенный риск системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, что связывают с эндотоксинемией — повышенным уровнем липополисахарида (ЛПС) в крови. Цель. Оценить влияния контроля гликемии и липидного профиля на уровни основных липополисахарид-связывающих систем, а именно липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и бактерицидного белка, повышающего проницаемость (ВРП) у пациентов с СД1. Материал и методы. В исследование включено 92 пациента с верифицированным диагнозом СД1 (45 мужчин, 47 женщин, средний возраст — 34 ± 8 лет), находившиеся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ РК «Республиканская больница имени Н.А. Семашко». Оценку уровня ЛСБ и ВРП проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов для ИФА (Cloud Clone Corp; Китай). Для оценки влияния контроля гликозилированного гемоглобина и ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) на уровни ЛСБ и ВРП применен многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с расчетом η^2 (доля объясненной дисперсии). Статистическая значимость установлена при $p < 0,05$. Результаты. Многофакторный дисперсионный анализ выявил статистически значимое влияние контроля гликозилированного гемоглобина на уровни ЛСБ ($\eta^2 = 10,3\%$, $p = 0,008$) и ВРП ($\eta^2 = 37,1\%$, $p < 0,001$). Контроль ЛПНП также продемонстрировал значимую связь с ЛСБ ($\eta^2 = 8,2\%$, $p = 0,019$) и ВРП ($\eta^2 = 35,2\%$, $p < 0,001$). Взаимодействие факторов объясняло 9,9–34,8% дисперсии показателей. Заключение. Полученные данные подтверждают, что достижение целевых значений гликозилированного гемоглобина и ЛПНП усиливает активность липополисахарид-связывающих систем, что может снижать риск эндотоксинемии и системного воспаления. Результаты подчеркивают необходимость комплексного управления СД1 с акцентом на коррекцию гипергликемии и дислипидемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, гликозилированный гемоглобин, липопротеины низкой плотности, липополисахарид, эндотоксинемия, липополисахарид-связывающий белок.

EFFECT OF HBA1C AND LDL CONTROL ON THE LEVEL OF LIPOPOLYSACCHARIDE-BINDING SYSTEMS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Yatskov I. A., Beloglazov V. A., Ageeva E. S., Kumelsky E. D., Repinskaya I. N., Sadikov A. R.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is characterized by autoimmune destruction of pancreatic β -cells leading to absolute insulin deficiency and chronic hyperglycemia. In addition to classical complications, patients with DM1 have an increased risk of systemic inflammation and endothelial dysfunction, which is attributed to endotoxemia - increased levels of lipopolysaccharide (LPS) in the blood. The aim. To evaluate the effects of glycemic control and lipid profile on the lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and bactericidal permeability-increasing protein (BPI) levels in DM1 patients. Material and Methods. The study included 92 patients with verified diagnosis of DM1 (45 men, 47 women,

mean age - 34 ± 8 years), who were hospitalized in the endocrinology department of the Republican Hospital named after N.A. Semashko. The levels of LBP and BPI were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay kits (Cloud Clone Corp; China). Multivariate analysis with calculation of η^2 (proportion of variance explained) was used to evaluate the effect of glycosylated hemoglobin and LDL (low density lipoproteins) control on LBP and BPI levels. Results. Multivariate analysis revealed a statistically significant effect of glycosylated hemoglobin control on levels of LBP ($\eta^2=10.3\%$, $p=0.008$) and BPI ($\eta^2=37.1\%$, $p<0.001$). LDL control showed a significant association with LBP ($\eta^2=8.2\%$, $p=0.019$) and BPI ($\eta^2=35.2\%$, $p<0.001$). Factor interactions explained 9.9-34.8% of the variance in the indices. Conclusion. Achieving target values of glycosylated hemoglobin and LDL enhances the activity of LPS-binding systems, which may reduce the risk of endotoxemia and systemic inflammation. The results emphasize the need for comprehensive management of DM1 with a focus on correction of hyperglycemia and dyslipidemia.

Key words: type 1 diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin, low density lipoproteins, lipopolysaccharide, endotoxemia, lipopolysaccharide-binding protein.

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) характеризуется аутоиммунным разрушением β -клеток поджелудочной железы, приводящим к абсолютному дефициту инсулина и хронической гипергликемии [1]. Помимо классических осложнений, таких как ретинопатия, нефропатия и нейропатия, у пациентов с СД1 наблюдается повышенный риск системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, что связывают с эндотоксинемией — повышенным уровнем липополисахарида (ЛПС) в крови [2; 3]. ЛПС, компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, активирует врожденный иммунный ответ через Toll-подобные рецепторы (TLR4), что способствует выработке провоспалительных цитокинов и оксидативному стрессу [4; 5].

У пациентов с СД1 нарушение барьерной функции кишечника и печени приводит к повышенной транслокации ЛПС в системный кровоток [6]. При этом ключевую роль в нейтрализации ЛПС играют липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) и бактерицидный белок, повышающий проницаемость (BPI). ЛСБ связывает ЛПС, облегчая его перенос к рецепторам иммунных клеток, а BPI обладает прямой антимикробной активностью [3]. Однако хроническая гипергликемия и дислипидемия, характерные для СД1, могут нарушать функции этих белков, усиливая эндотоксинемию и ее последствия [7; 8].

Целью данного исследования явилась оценка влияния достижения целевых значений HbA_{1c} (гликозилированного гемоглобина) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на показатели ЛСБ и BPI у пациентов с СД1.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 92 пациента с верифицированным диагнозом СД1 (45 мужчин, 47 женщин, средний возраст — 34 ± 8 лет), находившиеся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ РК «Республиканская больница имени Н. А. Семашко». Критерии исключения: острые инфекции, беременность, хроническая почечная недостаточность (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), онкологические заболевания.

Исследования проводились с соблюдением принципов Хельсинской декларации 1975 года, пересмотренной в 2013 году. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, протокол №10 от 10 октября 2024 г. Предварительно ознакомившись с ходом исследования и изучив информацию о нем, все пациенты подписали информированное добровольное согласие.

Оценку уровня ЛСБ и BPI проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на базе центра коллективного 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 влияния контроля HbA_{1c} и ЛПНП на уровни ЛСБ и BPI применен многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с расчетом η^2 (доля объясненной дисперсии). Статистическая значимость установлена при $p<0,05$. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 92 пациентов целевых значений HbA_{1c} ($<7\%$) достигли 16 (18%), а ЛПНП ($<2,6$ ммоль/л) — 20 (21,7%). Как видно из данных, представленных в таблице 2, контроль HbA_{1c} ассоциирован с повышением уровня ЛСБ ($\eta^2=10,3\%$, $p=0,008$). Контроль ЛПНП также значимо влиял на ЛСБ, но в меньшей степени ($\eta^2=8,2\%$, $p=0,019$). Взаимодействие факторов ($HbA_{1c} \times$ ЛПНП) объясняло 9,9% дисперсии ($p=0,010$) (Рис. 1). Контроль HbA_{1c} оказывал наибольшее влияние на BPI ($\eta^2=37,1\%$, $p<0,001$). Контроль ЛПНП также значимо коррелировал с BPI ($\eta^2=35,2\%$, $p<0,001$). Взаимодействие факторов объясняло 34,8% дисперсии ($p<0,001$) (Рис. 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Признаки		СД1 (n=92)
		1
Пол	Муж. абс. (%)	45 (48,91)
	Жен. абс. (%)	47 (51,09)
Возраст, полных лет Me (Q1;Q3)		34,5 (23,0;47,0)
ИМТ, кг/м ² Me (Q1;Q3)		23,0 (21,0;26,7)
Достижение целевых цифр HbA1c, абс. (%)		16 (18,0)
Достижение целевых цифр ЛПНП, абс. (%)		20 (21,7)
ИБС: стенокардия напряжения, абс. (%)		6 (6,52)
Ангиопатия нижних конечностей, абс. (%)		38 (41,3)
АГ, абс. (%)		32 (34,78)
Нефропатия, абс. (%)		73 (79,3)
Ретинопатия, абс. (%)		68 (73,9)
Полинейропатия, абс. (%)		66 (71,7)
Стаж заболевания, полных лет Me (Q1;Q3)		9,0 (4,0;19,0)
Прием статинов, абс. (%)		3 (3,3)
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, абс. (%)		15 (16,3)
Прием антагонистов кальция, абс. (%)		7 (7,6)
Прием диуретических препаратов, абс. (%)		11 (12,0)
Прием бета-блокаторов, абс. (%)		7 (7,6)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Таблица 2. Влияние факторов на значения ЛСБ и ВРІ.
Table 2. Influence of factors on the values of LBP and VPI.

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

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; HbA1c – гликозилированный гемоглобин
 * - влияние фактора на значения ЛСБ статистически значимы (p<0,05)

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют, что достижение целевых значений HbA1c (<7%) и ЛПНП (<2,6 ммоль/л) значимо ассоциировано с повышением активности липополисахарид-связывающих систем (ЛСБ и ВРІ) у пациентов

с СД1. Эти данные согласуются с современными представлениями о роли метаболического контроля в модуляции системного воспаления и эндотоксинемии при диабете. Как показано в исследовании, контроль HbA1c объясняет 10,3% дисперсии уровня ЛСБ и 37,1% – ВРІ, что подтверждает ключевую роль гипергликемии в на-

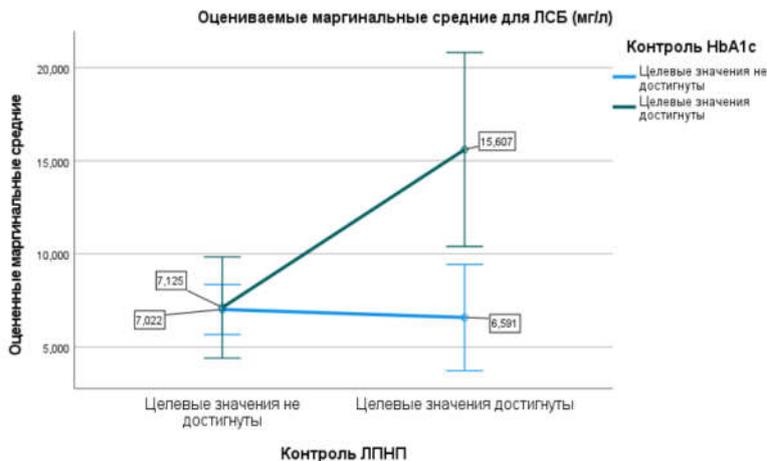


Рис. 1. Влияние факторов на значения липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ).
Fig.1. Effect of factors on lipopolysaccharide-binding protein (LBP) values.

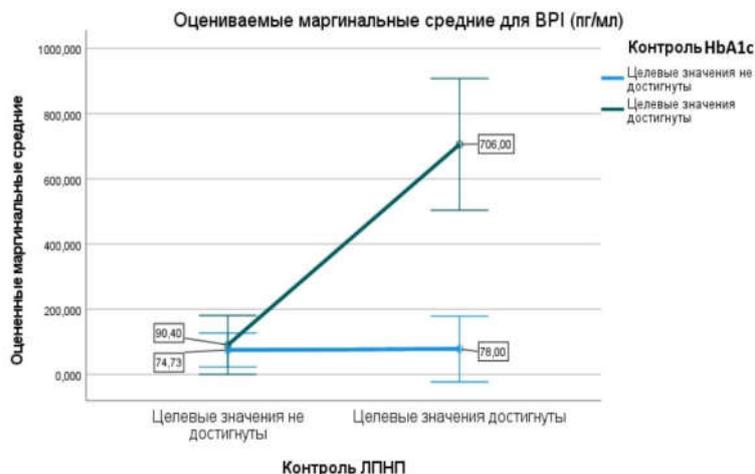


Рис. 2. Влияние факторов на значения бактерицидного белка, повышающего проницаемость (BPI).
Fig. 2. Effect of factors on bactericidal permeability-increasing protein (BPI) values.

рушении функций белков, нейтрализующих ЛПС [8]. Известно, что хроническая гипергликемия повреждает эндотелий и усиливает окислительный стресс, что способствует транслокации бактериальных эндотоксинов через кишечный барьер [9]. Снижение HbA1c, вероятно, улучшает целостность барьеров и усиливает синтез ЛСБ и BPI, что подтверждается значимым взаимодействием факторов (HbA1c \times ЛПНП) в нашем анализе ($\eta^2=9,9-34,8\%$, $p<0,05$). Механизм может быть связан с подавлением активации TLR4, которые, как показано в исследованиях, стимулируются гипергликемией через образование конечных продуктов гликирования (AGEs) [4]. Это, в свою очередь, снижает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α , что косвенно поддерживает функцию ЛСБ и BPI [2].

Контроль ЛПНП также продемонстрировал значимое влияние на исследуемые показатели ($\eta^2=8,2-35,2\%$), что подчеркивает важность

коррекции дислипидемии. ЛПНП, особенно в условиях их избытка, могут усиливать воспаление через активацию TLR4-зависимых путей и подавление антимикробных белков [7]. Это согласуется с данными о том, что статины, снижающие ЛПНП, уменьшают системное воспаление и эндотоксинемию у пациентов с диабетом [8]. Однако в нашем исследовании лишь 3,3% пациентов получали статины, что ограничивает оценку их вклада. Тем не менее, достижение целевых значений ЛПНП независимо от медикаментозной терапии связано с улучшением функций ЛСБ и BPI, что может быть обусловлено снижением оксидативного стресса и восстановлением иммунного ответа [3]. Интересно, что в исследовании Aravindhhan et al. (2015) было показано, что даже умеренное снижение ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к уменьшению уровня ЛПС в крови на 15%, что косвенно подтверждает нашу гипотезу [3]. Кроме того, окисленные ЛПНП, харак-

терные для дислипидемии, способны напрямую ингибировать связывание ЛСБ с ЛПС, что объясняет наблюдаемую корреляцию [10].

Клиническая значимость работы заключается в обосновании необходимости комплексного подхода к управлению СД1, сочетающего контроль гликемии и липидного профиля. Рекомендации по строгому метаболическому контролю, представленные в алгоритмах специализированной помощи [1], получают дополнительное подтверждение в контексте профилактики эндотоксинемии. Усиление активности ЛПС-связывающих систем может снижать риск сердечно-сосудистых осложнений, которые остаются ведущей причиной смертности при СД1 [1, 8]. Это подчеркивает потенциальную роль контроля HbA1c и ЛПНП не только в управлении диабетом, но и в профилактике его системных осложнений.

Ограничением исследования является относительно небольшой размер выборки (n=92) и преобладание пациентов с длительным стажем заболевания (медиана — 9 лет), что может влиять на обобщаемость результатов. Например, у пациентов с ранними стадиями СД1 метаболические нарушения могут быть менее выражены, а влияние контроля гликемии на ЛСБ — более значимо, что требует отдельного изучения [14]. Кроме того, низкая доля пациентов, достигших целевых значений HbA1c (18%) и ЛПНП (21,7%), указывает на необходимость оптимизации терапевтических стратегий в реальной клинической практике. Согласно данным международных регистров, такие показатели соответствуют среднемировым значениям, что подчеркивает глобальную проблему недостаточного контроля диабета [10]. Для подтверждения выводов требуются многоцентровые исследования с включением пациентов на ранних стадиях СД1, а также оценкой динамики ЛСБ и ВР1 на фоне интенсивной терапии.

Еще одним ограничением является отсутствие данных о составе микробиоты кишечника, которая играет ключевую роль в транслокации ЛПС [6]. Известно, что дисбиоз усугубляет эндотоксинемию при СД1, а пробиотики могут частично восстановить барьерную функцию [11]. Включение таких параметров в будущие исследования позволит уточнить механизмы наблюдаемых эффектов. Также стоит отметить, что в работе не учитывались диетические факторы, хотя доказано, что потребление жиров и углеводов влияет на уровень ЛПНП и постпрандиальную гликемию [9].

Несмотря на указанные ограничения, работа вносит вклад в понимание взаимосвязи между метаболическим контролем и врожденным иммунитетом при СД1, подчеркивая важность многофакторного подхода в профилактике системного

воспаления и его осложнений. Полученные данные согласуются с концепцией «метаболической памяти», согласно которой длительная гипергликемия программирует устойчивые воспалительные реакции даже после нормализации уровня глюкозы [12]. Это подтверждает необходимость раннего и агрессивного контроля HbA1c, особенно у молодых пациентов. Кроме того, выявленная связь между ЛПНП и ВР1 открывает новые перспективы для использования гиполипидемической терапии в качестве адъювантного метода снижения эндотоксинемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижение целевых значений HbA1c и ЛПНП значимо улучшает показатели ЛПС-связывающих систем у пациентов с СД1, что может снижать риск эндотоксинемии и системного воспаления. Полученные результаты подчеркивают важность строгого контроля гликемии и липидного профиля в рамках комплексного ведения пациентов с СД1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В., Сухаревой О. Ю. М.; 2025.
2. Lassenius M. I., Pietiläinen K. H., Kaartinen K. et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1809-15. doi:10.2337/dc10-2197.
3. Aravindhan V., Mohan V., Arunkumar N., et al. Chronic Endotoxemia in Subjects with Type-1 Diabetes Is Seen Much before the Onset of Microvascular Complications. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137618. doi:10.1371/journal.pone.0137618.
4. Pan S., Guan Y., Ma Y., et al. Advanced glycation end products correlate with breast cancer metastasis by activating RAGE/TLR4 signaling. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(2):e002697. doi:10.1136/bmjdr-2021-002697.
5. Bartels Y. L., van Lent P. L. E. M., van der Kraan P. M. et al. Inhibition of TLR4 signalling to dampen joint inflammation in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(3):608-618. doi:10.1093/rheumatology/kead493.
6. Okorokov P. L., Anikhovskaia I. A., Volkov I. E., Iakovlev M. Iu. Intestinal endotoxin in induction of type 1 diabetes. *Fiziol Cheloveka*. 2011;37(2):138-41.

7. Li X., Zhou W., Guo D., et al. Roles of MDA-LDL/OX-LDL/LOX-1 and TNF- α /TLR4/NF- κ B Signaling Pathways in Myocardial Damage by Implantations of Cardiac Pacemakers in Elderly Patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2024;22(4):251-265. doi:10.2174/0115701611260215231221072709.
8. Darenskaya M. A., Kolesnikova L. I., Kolesnikov S. I. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med*. 2021;171(2):179-189. doi:10.1007/s10517-021-05191-7.
9. Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761-72. doi:10.2337/db06-1491.
10. Tebeb M., Popp Switzer M., Elhanafi S. et al. Glycemic Control and Excess Cardiovascular Mortality in Type 1 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(3):29. doi:10.1007/s11886-016-0700-6.
11. Dovi K. S., Bajinka O., Conteh I. Evidence and possible mechanisms of probiotics in the management of type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(1):1081-1094. doi:10.1007/s40200-022-01006-2.
12. Crasto W., Patel V., Davies M. J., Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):431-455. doi:10.1016/j.ecl.2021.05.005.
- 2015;10(9):e0137618. doi:10.1371/journal.pone.0137618.
4. Pan S., Guan Y., Ma Y., et al. Advanced glycation end products correlate with breast cancer metastasis by activating RAGE/TLR4 signaling. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(2):e002697. doi:10.1136/bmjdr-2021-002697.
5. Bartels Y. L., van Lent P. L. E. M., van der Kraan P. M. et al. Inhibition of TLR4 signalling to dampen joint inflammation in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(3):608-618. doi:10.1093/rheumatology/kead493.
6. Okorokov P. L., Anikhovskaia I. A., Volkov I. E., Iakovlev M. Iu. Intestinal endotoxin in induction of type 1 diabetes. *Fiziol Cheloveka*. 2011;37(2):138-41.
7. Li X., Zhou W., Guo D., et al. Roles of MDA-LDL/OX-LDL/LOX-1 and TNF- α /TLR4/NF- κ B Signaling Pathways in Myocardial Damage by Implantations of Cardiac Pacemakers in Elderly Patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2024;22(4):251-265. doi: 10.2174/0115701611260215231221072709.
8. Darenskaya M. A., Kolesnikova L. I., Kolesnikov S. I. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med*. 2021;171(2):179-189. doi:10.1007/s10517-021-05191-7.
9. Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761-72. doi:10.2337/db06-1491.
10. Tebeb M., Popp Switzer M., Elhanafi S. et al. Glycemic Control and Excess Cardiovascular Mortality in Type 1 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(3):29. doi:10.1007/s11886-016-0700-6.
11. Dovi K. S., Bajinka O., Conteh I. Evidence and possible mechanisms of probiotics in the management of type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(1):1081-1094. doi:10.1007/s40200-022-01006-2.
12. Crasto W., Patel V., Davies M. J., Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):431-455. doi:10.1016/j.ecl.2021.05.005.

REFERENCES

1. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. Dedov I. I., Shestakova M. V., Sukhareva O. Y., eds. Moscow; 2025.
2. Lassenius M. I., Pietiläinen K. H., Kaartinen K. et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1809-15. doi:10.2337/dc10-2197.
3. Aravindhan V., Mohan V., Arunkumar N. et al. Chronic Endotoxemia in Subjects with Type-1 Diabetes Is Seen Much before the Onset of Microvascular Complications. *PLoS One*.