

РОЛЬ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА В ФОРМИРОВАНИИ МИКРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

Белоглазов В.А., Яцков И.А., Ульянова Д.И.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени
В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме. Несмотря на существенные успехи, достигнутые в разработке патогенетических методов лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1), и снижение смертности у данной категории больных, по сравнению с общей популяцией разница в ожидаемой продолжительности жизни у пациентов СД1 в возрасте 20 лет составляет около 10-12 лет. Одной из наиболее важных проблем в ведении пациентов с СД1 на данный момент является наличие микрососудистых осложнений, повышающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и общей смертности. Избыточный риск сохраняется даже при надлежащем контроле всех факторов риска ССЗ, что определяет необходимость углубленных исследований для уточнения и выявления всех факторов развития и прогрессирования микрососудистых осложнений у пациентов с СД1, а также разработки методов их модификации и коррекции. По данным литературы, основными патогенетическими звеньями развития микрососудистых осложнений при СД1 являются процессы прямого повреждения эндотелия, опосредованного глюкозой, окислительный стресс, а также фибротические процессы микрососудистого русла, в данном литературном обзоре основное внимание сконцентрировано на описании дополнительного возможного пути развития данных изменений — хроническом воздействии повышенной концентрации липополисахарида грамотрицательной флоры (LPS) в системном кровотоке. LPS, повышая генерацию реактивных форм кислорода, через НАДФ-оксидазу приводит к существенно снижению биодоступности эндотелиального NO и развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД). Активация толл-подобных рецепторов 4-го типа (TLR4) сопровождается включением p38MAPK и последующей транслокацией NF-κB в ядро, увеличивая транскрипцию гена интерлейкина-6 (IL-6) и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина). LPS способен ингибировать противовоспалительное действие TGF-β, повышая количество поляризованных M1-макрофагов и приводя к персистенции воспаления, активировать рецепторы TGFBR1, усиливая экспрессию гена PAI-1, повышая риск атерогенеза и тромбообразования в сосудистом русле. Представленные в данном литературном обзоре данные свидетельствуют о наличии возможной оси «LPS-кишечник-микрососудистая сеть», являющейся важным патогенетическим компонентом микроваскулярных осложнений у пациентов с СД1. Хроническое избыточное поступление LPS в системный кровоток может приводить к развитию

Адрес для переписки:

Яцков Игорь Анатольевич
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
295017, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
ул. 51-й армии, 109, кв. 21.
Тел.: 8 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru

Address for correspondence:

Igor A. Yatskov
S. Georgievsky Medical Academy
109 51st army, Apt 21
Simferopol, Republic of Crimea
295017 Russian Federation
Phone: +7 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru

Образец цитирования:

В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Д.И. Ульянова «Роль
липолисахарида в формировании микроваскулярных
осложнений при сахарном диабете 1-го типа»
// Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 6.
С. 1139-1148.
doi: 10.15789/1563-0625-ROL-2863
© Белоглазов В.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.A. Beloglazov, I.A. Yatskov, D.I. Ulyanova “Role
of lipopolysaccharide in genesis of microvascular complications
in type 1 diabetes mellitus”, Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 6,
pp. 1139-1148.
doi: 10.15789/1563-0625-ROL-2863
© Beloglazov V.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-ROL-2863

персистирующего низкоинтенсивного воспаления, сопровождающегося изменением архитектоники экстрацеллюлярного матрикса, потенцировать развитие эндотелиальной дисфункции и сосудистого воспаления. Направление изучения влияния LPS на течение СД1 является перспективным направлением и требует дальнейших более глубоких научных изысканий.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, липополисахарид, эндотелиальная дисфункция, сосудистое воспаление, фиброз, кишечная проницаемость

ROLE OF LIPOPOLYSACCHARIDE IN GENESIS OF MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Ulyanova D.I.

S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract. Despite significant advances in pathogenetic treatments for patients with diabetes mellitus type 1 (DM1) and reduction of mortality in this cohort of patients, as compared with general population, the difference in life expectancy in DM1 patients at the age of 20 years is about 10-12 years. Microvascular complications that increase the risk of cardiovascular disease (CVD) and overall mortality represent one of the most important problems in management of patients with DM1. The excessive risks persist even with proper control of all CVD risk factors, thus determining the need for in-depth research, in order to clarify and identify all factors of development and progression of microvascular complications in patients with DM1, as well as to develop methods for their modification and correction. According to current literature, the main pathogenetic links in the development of microvascular complications in DM1 concern, e.g., direct glucose-mediated endothelial damage, oxidative stress, as well as microvascular fibrotic processes. In this review article, we consider additional possible route of these changes, i.e., chronic exposure to increased burden of bacterial lipopolysaccharide (LPS) derived from Gram-negative flora retained in systemic blood flow. LPS, by promoting generation of reactive oxygen species via NADPH-oxidase, thus leading to a significantly decreased bioavailability of endothelial NO and development of endothelial dysfunction (ED). Activation of toll-like receptor type 4 (TLR4) is accompanied by activation of p38MAPK, and subsequent translocation of NF- κ B to the nucleus, increasing transcription of the interleukin-6 (IL-6) gene and adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin). LPS is able to inhibit the anti-inflammatory effect of TGF- β , increasing the number of polarized M1 macrophages and leading to persistence of inflammation, activate TGFBR1 receptors, promotes PAI-1 gene expression, thus increasing the risk of atherogenesis and thrombosis in the vascular bed. The data presented in this literature review suggest a possible "LPS-gut-microvascular network" axis, which is an important pathogenic component of microvascular complications in patients with DM1. Chronic excessive intake of LPS into the systemic bloodstream can lead to the development of persistent low-grade inflammation accompanied by changes in architectonics of extracellular matrix, potentiate the development of endothelial dysfunction and vascular inflammation. The studies of LPS effects upon clinical course of DM1 are promising and require further in-depth research.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, lipopolysaccharide, endothelial dysfunction, vascular inflammation, fibrosis, intestinal permeability

Современные стратегии ведения сахарного диабета 1-го типа (СД1) позволили снизить смертность у данной категории больных. Вместе с тем, по сравнению с общей популяцией разница в ожидаемой продолжительности жизни у пациентов СД1 в возрасте 20 лет составляет около 10-12 лет [27, 46].

Данные эпидемиологических исследований показывают, что наличие микрососудистых осложнений у пациентов с СД1 может повышать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и общей смертности [19, 56]. В 50-летнем исследовании Joslin Medalist Study и в Финском исследовании диабетической нефропатии

(FinnDiane) сосуществование пролиферативной диабетической ретинопатии и диабетической болезни почек стадии $\geq 3B$ было связано с более высокой распространенностью ССЗ у пациентов с длительно существующим диабетом 1-го типа [18].

Избыточный риск сохраняется даже при надлежащем контроле всех факторов риска ССЗ [48]. В частности, было подсчитано, что риск смерти от всех причин, а также сердечно-сосудистой смерти у людей с СД1 с хорошим гликемическим контролем остается в два раза выше, чем у лиц без диабета [36].

Эти данные подчеркивают необходимость углубленных исследований с целью уточнения и стратификации факторов риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений у пациентов с СД1, а также разработки методов их модификации и коррекции [52, 58].

Несмотря на то, что, по данным литературы, основными патогенетическими звеньями развития микрососудистых осложнений при СД1 являются процессы прямого повреждения эндотелия, опосредованного глюкозой, окислительный стресс (из-за перепроизводства супероксида, производства сорбита и конечных продуктов гликирования в результате преобладающего состояния гипергликемии), а также фибротические процессы микрососудистого русла, в данном литературном обзоре основное внимание будет сконцентрировано на описании дополнительного возможного пути развития данных изменений — хроническом воздействии повышенной концентрации липополисахарида грамотрицательной флоры (LPS) в системном кровотоке. Такое решение продиктовано наличием данных о развитии у пациентов с СД1 предпосылок к формированию состояния «метаболической эндотоксинемии» [1, 4, 17], «эндотоксиновой агрессии» [2] и представленных в литературе сведениях о влиянии LPS на развитие сосудистых изменений, сходных с таковыми при СД1 [3, 22, 24, 53].

Кишечная проницаемость, LPS, ЭД и СД1

Кишечный эпителиальный монослой является одним из важнейших барьеров между организмом и внешней средой [20]. Здоровый кишечный барьер обеспечивает прохождение воды, питательных веществ и биологически активных соединений и предотвращает проникновение патогенных веществ, таких как микробные и пищевые антигены [20]. LPS является основным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий и состоит из трех основных составляющих: высоко вариабельного О-антигена, состоящего из повторяющихся олигосахаридных единиц, основного олигосахарида и липида А, являющегося основной причиной токсичности

LPS [47]. Толл-подобные рецепторы (TLR) врожденной иммунной системы распознают липид А и затем вызывают развитие каскада иммунных и воспалительных реакции [47]. Повышение кишечной проницаемости способствует транслокации LPS из просвета кишечника в кровоток, вызывая «метаболическую эндотоксинемию» [7, 44]. LPS имеет короткий период полураспада, в связи с чем в качестве маркера «метаболической эндотоксинемии» был выбран LPS-связывающий белок (LBP) [23, 38]. LBP — это острофазный белок, синтезируемый в печени [23, 38]. Связывание комплекса LBP-LPS с кластером дифференцировки 14 (CD14), который в основном экспрессируется макрофагами и нейтрофилами, опосредует трансдукцию сигнала через TLR4 и, в конечном счете, активацию ядерного фактора каппа В (NF- κ B), что приводит к активации врожденных и адаптивных воспалительных реакций [23, 38]. Учитывая, что LBP представляет собой гуморальный компонент врожденного иммунного ответа на LPS, оценка концентрации LBP по данным литературы является косвенным способом оценки эндотоксиновой нагрузки в системном кровотоке и, следовательно, достоверным маркером метаболической эндотоксинемии [23, 38].

Данные, в основном полученные в ходе исследований на животных, свидетельствуют о том, что СД способствует транслокации LPS через кишечный барьер, что приводит к повышению его концентрации в системном кровотоке [7]. На данный момент наблюдается значительное преобладание научных публикаций, описывающих состояние эндотоксинемии у пациентов с СД2, относительно СД1 (70% и 30% соответственно) [17]. В большинстве исследований сообщается о высоком уровне циркулирующего LPS в кровотоке (на 235,7% превышающих верхний диапазон нормы) у пациентов с СД1, с наивысшими показателями концентрации LPS у больных с наличием такого маркера микрососудистых осложнений, как макроальбуминурия [17, 33]. Достаточно показательным и заслуживающим отдельного внимания является факт критического повышения концентраций, циркулирующего LPS (на 882%!) при манифестации СД1 [45]. Данное наблюдение можно объяснить, с одной стороны, высокой гликемией, с последующим резким нарушением кишечной проницаемости для LPS у пациентов на момент манифестации СД1, с другой стороны, этот факт дает право предположить предшествующее повышение концентрации LPS в системном кровотоке с развитием LPS-индуцированного инсулита. Данное предположение базируется на данных литературы, свидетельствующих о вовлеченности LPS в развитие аутоиммунной патологии [15, 57].

К сожалению, только одна публикация, основанная на исследовании 97 пациентов с СД1, на сегодняшний день описывает состояние LPS-связывающих систем и концентрации LPS у пациентов с СД1. Авторы сообщают о значительном увеличении концентрации LPS, снижении уровня LBP и увеличении уровней маркеров воспаления, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF α при СД1 [4].

Литературные данные по изучению зонулина у пациентов с СД1 свидетельствуют о существенном нарушении плотных межэпителиальных контактов кишечника, что создает условия для чрезмерной транслокации LPS в портальную кровь и лимфу у данной категории больных [31, 43, 49, 51, 60]. Однако публикаций, подтверждающих одновременное повышение маркеров системной эндотоксинемии и повышенной кишечной проницаемости при СД1, на данный момент нет.

LPS относится к хорошо изученному классу патоген-ассоциированных молекулярных паттернов [5], который широко используется в животных экспериментальных моделях эндотелиальной дисфункции (ЭД) [5]. Отмечается значительная взаимосвязь уровня эндотоксинемии и развития ССЗ [39]. Установлено, что даже субклиническая эндотоксинемия коррелирует с уровнем смертности от ССЗ [40].

Вызванное различными причинами нарушение целостности кишечного барьера и экспрессии белков плотных контактов способствует свободному проникновению LPS в портальный, а затем и в системный кровоток [39]. Более того, LPS может создавать «порочный круг», способствуя дисрегуляции барьерной функции эпителия кишечника [54].

Влияние LPS на развитие ЭД находит свое доказательство в целом ряде исследований. Так, дисфункция эндотелия после введения LPS была изучена с помощью исследований сосудистой реактивности в работе Choу и соавт., где было показано, что 4-часовое введение LPS лабораторным животным (мыши дикого типа (WT)) подавляло ацетилхолин(АХ)-индуцированный сосудорасширяющий ответ [9], что также подтверждалось и в других исследованиях с похожим дизайном [55]. Были также выявлены косвенные признаки, указывающие на снижение биодоступности оксида азота (NO) после воздействия LPS, что подтверждается отсутствием эффекта ингибирования eNOS на степень дилатации сосудов у мышей [10, 35].

Интересные данные были получены при оценке механизмов, лежащих в основе LPS-индуцированной дисфункции эндотелия в эксперименте на 10-недельных мышках-самцах [55]. Результаты показали, что LPS ингибирование активности NO восстанавливалось после совмест-

ной инкубации с апоцинином, ингибитором NADPH-оксидазы. Биодоступность NO сильно зависит от присутствия свободных радикалов, генерируемых NADPH-оксидазой. В частности, было показано, что супероксид инактивирует эндотелиальный NO. В эксперименте было доказано, что обработка LPS в концентрации 5 мкг/мл в течение 60 минут увеличивает концентрацию супероксида в 1,5 раза, а общее образование свободных радикалов в эндотелиальных клетках (ЭК) пупочной вены человека (HUVECs) практически в 3 раза [62]. Сам же патологический эффект был ингибирован дифенилениодония хлоридом, также ингибирующим NADPH-оксидазу [63].

Аналогичный апоцинину эффект подавления LPS-зависимого снижения уровня фосфорилированной eNOS и повышения уровня NADPH-оксидазы в клетках пупочной вены, был зарегистрирован при ингибировании TLR4 [9]. Также в эксперименте на лабораторных мышках, с введением LPS как *in vivo*, так и *ex vivo*, наблюдалось одновременное увеличение концентрации TLR4 и реактивных форм кислорода. Применение антагониста TLR4 — TAK 242 значительно улучшило реакцию АХ-зависимой вазодилатации и значительно снизило генерацию TLR4 и супероксид аниона в аорте исследуемых мышей [58].

Интересным является факт наличия дозозависимого увеличения относительной экспрессии mPНК TLR4, которое наблюдали в гладкомышечных клетках аорты сосудов человека после 24-часовой инкубации с LPS [25]. В интактных клетках пупочной вены экспрессия mPНК TLR4 была очень низкой и достигала максимума при воздействии LPS в дозе 100 нг/мл через 30 мин, а экспрессия белка TLR4 достигала пика через 2 ч [59]. Аналогичная активация TLR4 и связанного с ним белка MyD88 была зарегистрирована в исследованиях на клетках пупочной вены человека при 24-часовой обработке 5 мкг/мл LPS [62, 63]. Активация белка MyD88 в эндотелиальных клетках аорты человека наблюдалась после инкубации с LPS в концентрации 10 нг/мл в течение 12 ч [11].

Роль TLR4 в LPS-индуцированной дисфункции эндотелия была подтверждена в эксперименте с внутрибрюшинным введением LPS нокаутированным по TLR4 лабораторным мышам, у которых не произошло достоверных изменений в характере АХ-индуцированного вазодилатации ($p < 0,05$ по сравнению с контролем WT) [35].

Представленные выше исследования свидетельствуют об активации TLR4-опосредованного пути влияния LPS на повышенную генерацию реактивных форм кислорода, через НАДФ-оксидазу и последующую деактивацию eNOS и

снижение биодоступности эндотелиального NO, что приводит к развитию ЭД.

LPS и воспаление сосудистой стенки

Помимо развития непосредственно ЭД, важным фактором является влияние LPS на развитие воспаления в сосудистой стенке. Данный механизм был подробно изучен на культуре клеток пуповины человека. Через 30 минут инкубации клеток с LPS, уровень ингибитора ядерного фактора каппа В альфа (IkB α), который удерживает NF- κ B в неактивном состоянии, значительно снижался, что сопровождалось повышением активности NF- κ B [59]. Более длительная инкубация клеточной культуры с LPS в дозе 100 нг/мл привела к быстрому $34,7 \pm 3,1\%$ снижению уровня IkB α , что привело к резкому $9,6 \pm 1,1$ -кратному увеличению белка p65 NF- κ B (RelA, член подсемейства NF- κ B) в ядре и $36,7 \pm 3,3\%$ снижению его цитоплазматического уровня, увеличению секреции IL-6 и уровня мРНК в $5,7 \pm 0,2$ раза ($864,8 \pm 32,3$ против $151,8 \pm 12,7$ пг/мл) и $2,2 \pm 0,3$ раза соответственно ($p < 0,01$ по сравнению с контролем) [37].

После стимуляции LPS также увеличивался и уровень фосфорилированной p38 митоген-активированной протеиновой киназы (p38MAPK), достигая пика через 10 минут и почти возвращаясь к базальному уровню через 60 минут [35]. В ряде исследований было показано, что предварительная обработка селективным ингибитором p38MAPK, частично предотвратила транслокацию NF- κ B [26, 34]. Эти данные свидетельствуют о том, что p38MAPK, по крайней мере частично, является регулятором NF- κ B в инкубированных с LPS клеточных культурах. Также сообщается о том, что селективное ингибирование p38MAPK восстанавливает нарушенное АХ-индуцированное расслабление сосудистой стенки, что указывает на связь между сигнальными путями активации данной протеиновой киназы и окислительно-восстановительными реакциями [29]. Возможно, что данная связь является двунаправленной, поскольку ингибирование NADPH-оксидазы 4 значительно снижает p65 NF- κ B в LPS-стимулированной (5 мкг/мл) культуре клеток пупочной вены [62].

Значительный интерес представляют исследования уровня молекул адгезии, включая молекулу межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекулу адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и Е-селектина в контексте LPS-опосредованных механизмов активации эндотелиальных клеток.

Так, сообщается о значительном увеличении экспрессии мРНК ICAM-1 и Е-селектина в зависимости от времени экспозиции LPS в ЭК и клетках пупочной вены человека [28, 61]. Предварительная обработка ингибитором p38MAPK значительно подавляла LPS-индуцированную

активацию ICAM-1 и VCAM-1 в клетках пупочной вены человека [8].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 24 здоровых респондентов мужчин в возрасте 19-29 лет болюсная внутривенная инъекция LPS в дозе 4 нг/кг массы тела привела к резкому увеличению уровня Е-селектина [6].

В исследовании с фармакологической блокадой NF- κ B с помощью ингибитора LY2228820 в течение 4 ч также был показан значительный ингибирующий эффект на VCAM-1 и Е-селектин в культуре клеток, предварительно обработанных 1 мкг/мл LPS, что подтверждает взаимодействие p38MAPK и NF- κ B в развитии сосудистого воспаления [12]. Более того, у нокаутированных по TLR4 мышей не было зарегистрировано увеличение активации NF- κ B в ответ на внутрибрюшинное введение LPS *in vivo* (10 мкг/10 г массы тела), что подтверждает гипотезу о том, что активация TLR4 играет одну из решающих ролей в LPS-индуцированном воспалении сосудистой стенки [14].

В целом анализ этих данных свидетельствует об активации TLR4-опосредованного воспалительного пути после воздействия LPS на эндотелий. Предполагаемый механизм включает активацию p38MAPK, зависимую и независимую деградацию белка IkB α и последующую транслокацию p65 NF- κ B в ядро, что приводит к транскрипции маркера воспаления (IL-6) и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина).

LPS и фиброз

Одним из основных регуляторов развития фиброза и синтеза внеклеточного матрикса по данным литературы является трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) [16, 41], в связи с этим данный раздел будет в большей степени посвящен описанию взаимного влияния LPS и TGF- β .

TGF- β хорошо известный иммуносупрессивный фактор, который участвует в подавлении чрезмерно выраженных воспалительных реакций [13], индуцируя поляризацию макрофагов M2, в том числе на фоне стимуляции LPS, что может ослаблять макрофаг-опосредованное воспаление [30].

Канонический сигнальный путь для TGF- β включает семейство транскрипционных активаторов Smad, которых у млекопитающих насчитывается более восьми [50]. Smad можно разделить на три функциональных класса: активируемые рецепторами Smad (R-Smads, Smad1, Smad2, Smad3, Smad5 и Smad8), общие медиаторные Smad (Co-Smad, Smad4) и ингибиторные Smad (I-Smads, Smad6 и Smad7) [50].

В ряде работ сообщается о выраженном антагонизме действия LPS и TGF- β . Так, Mitchel K.

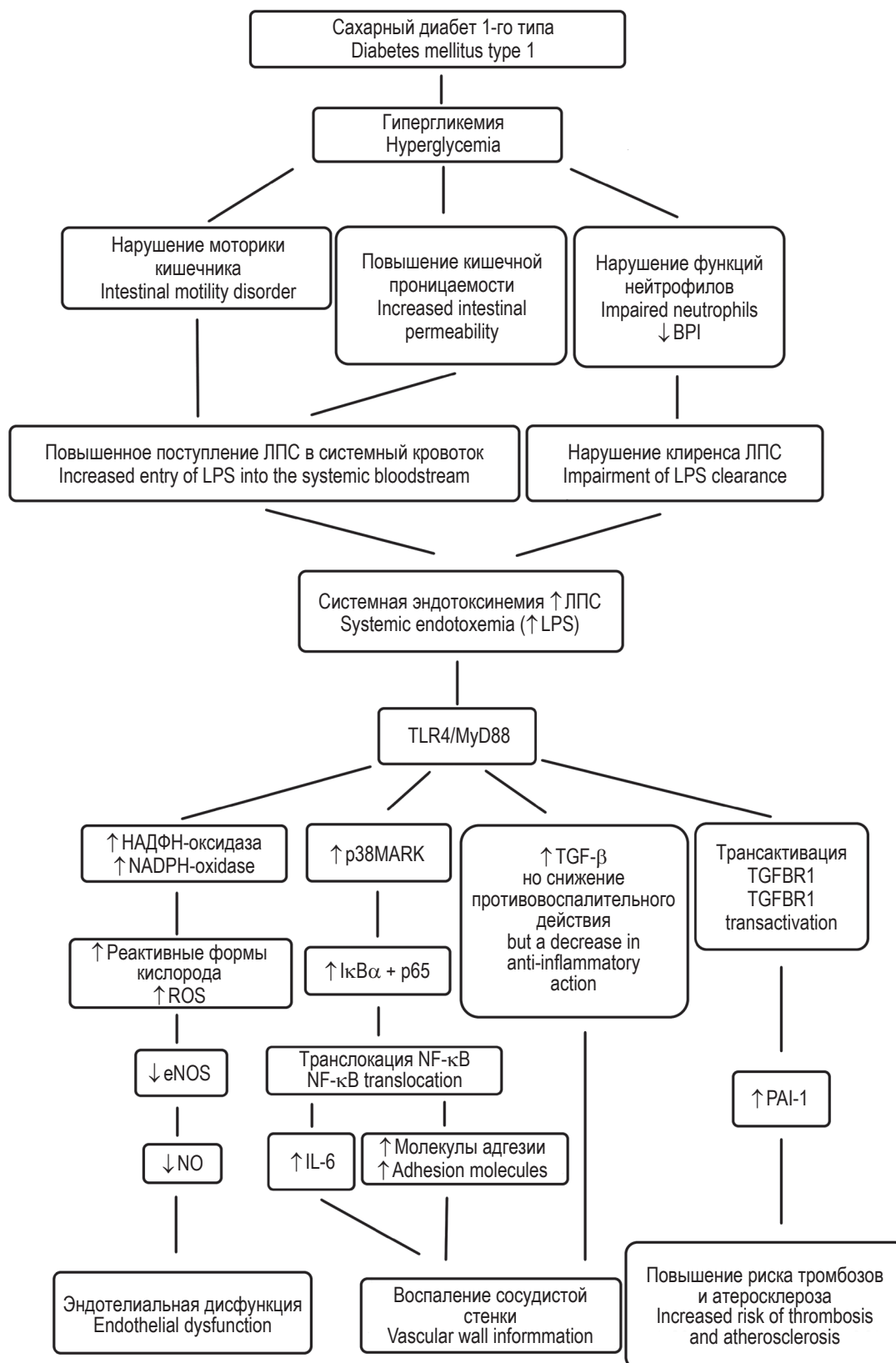


Рисунок 1. Роль LPS в развитии микрососудистых осложнений при СД1

Примечание. BPI – Bactericidal/Permeability-Increasing Protein; ROS – реактивные формы кислорода.

Figure 1. Role of LPS in the development of microvascular complications in DM1

Note. BPI, Bactericidal/Permeability-Increasing Protein; ROS, Reactive Oxygen Species.

и соавт. сообщают о влиянии активации LPS/TLR4 на ключевые компоненты сигнального пути TGF- β 1 в микроглии, в результате чего TGF- β 1 теряет способность оказывать свое противовоспалительное действие, что приводит к длительной персистенции воспаления и активированных микроглиальных клеток [42]. Kim E.-Y. с соавт. обнаружили, что LPS подавляет TGF- β 1-индуцированную экспрессию Smad6 в клетках мышей (RAW264.7) и повышает фосфорилирование линкера Smad3 на Thr-179 и Ser-208 1, что в совокупности проявляется в антагонизме противовоспалительной активности TGF- β 1 [32]. Несмотря на влияние LPS на функциональные пути TGF- β , имеются данные, доказывающие как LPS-индуцированное увеличение выработки TGF- β [21, 24], так и увеличение сигнализации рецепторов к TGF- β 1 и продукции TGF- β 1 через паракринные и аутокринные механизмы путем репрессии мембраносвязанного ингибитора костного морфогенетического белка и активина (BAMBI) через активацию TLR4/MyD88/NF- κ B [53]. Особый интерес представляет феномен «трансактивации», при которой непосредственно LPS через TLR4, активируя рецептор I трансформирующего фактора роста бета (TGFBR1), повышает экспрессию мРНК ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), повышая риск развития ССЗ и их осложнений [3].

Таким образом, с одной стороны, LPS способен проявлять антагонизм с TGF- β , ингибируя его противовоспалительное действие, повышая количество поляризованных M1-макрофагов и приводя к персистенции воспаления в ряде тканей, с другой — стимулировать выработку TGF- β 1, активировать рецепторы TGFBR1, усиливая экспрессию гена PAI-1, что может негативно влиять на процессы атерогенеза и тромбообразования в сосудистом русле.

Заключение

Представленные в данном литературном обзоре данные свидетельствуют о наличии возможной оси «LPS-кишечник-микрососудистая сеть» (рис. 1), являющейся важным патогенетическим компонентом микроваскулярных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Хроническое избыточное поступление LPS в системный кровоток может приводить к развитию персистирующего низкоинтенсивного воспаления, сопровождающегося изменением архитектоники экстрацеллюлярного матрикса, потенцировать развитие эндотелиальной дисфункции и сосудистого воспаления. Направление изучения влияния LPS на течение СД1 является перспективным направлением и требует дальнейших более глубоких научных изысканий.

Список литературы / References

1. Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Половинкина В.В. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия // Ожирение и метаболизм, 2021. Т. 18, № 3. С. 320-326. [Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Kumelsky E.D., Polovinkina V.V. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences. *Ozhirenie i metabolizm = Obesity and Metabolism*, 2021, Vol. 18, no. 3, pp. 320-326. (In Russ.)]
2. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казанский медицинский журнал, 1988. Т. 69, № 5. С. 353-358. [Yakovlev M.Yu. Role of intestinal microflora and insufficient barrier function of the liver in the development of endotoxemia and inflammation. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 1988, Vol. 69, no. 5, pp. 353-358. (In Russ.)]
3. Afroz R., Kumarapperuma H., Nguyen Q.V.N., Mohamed R., Little P.J., Kamato D. Lipopolysaccharide acting via toll-like receptor 4 transactivates the TGF- β receptor in vascular smooth muscle cells. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2022, Vol. 79, no. 2, 121. doi: 10.1007/s00018-022-04159-8.
4. Aravindhan V., Mohan V., Arunkumar N., Sandhya S., Babu S. Chronic endotoxemia in subjects with type-1 diabetes is seen much before the onset of microvascular complications. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 9, e0137618. doi: 10.1371/journal.pone.0137618.
5. Battson M.L., Lee D.M., Weir T.L., Gentile C.L. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *J. Nutr. Biochem.*, 2018, Vol. 56, pp. 1-15.
6. Branger J., van den Blink B., Weijer S., Gupta A., van Deventer S.J.H., Hack C.E., Peppelenbosch M.P., van der Poll T. Inhibition of coagulation, fibrinolysis, and endothelial cell activation by a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor during human endotoxemia. *Blood*, 2003, Vol. 101, pp. 4446-4448.
7. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M., Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 2008, Vol. 57, no. 6, pp. 1470-1481.
8. Chen G., Zhao J., Yin Y., Wang B., Liu Q., Li P., Zhao L., Zhou H. C-type natriuretic peptide attenuates LPS-induced endothelial activation: involvement of p38, Akt, and NF- κ B pathways. *Amino Acids*, 2014, Vol. 46, no. 12, pp. 2653-2663.

9. Choy K.W., Lau Y.S., Murugan D., Vanhoutte P.M., Mustafa M.R. Paeonol attenuates LPS-induced endothelial dysfunction and apoptosis by inhibiting BMP4 and TLR4 signaling simultaneously but independently. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2018, Vol. 364, no. 3, pp. 420-432.
10. Coquerel D., Nevriere R., Delile E., Mulder P., Marechal X., Montaigne D., Renet S., Remy-Jouet I., Gomez E., Henry J.P., do Rego J.C., Richard V., Tamion F. Gene deletion of protein tyrosine phosphatase 1B protects against sepsis-induced cardiovascular dysfunction and mortality. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2014, Vol. 34, no. 5, pp. 1032-1044.
11. Cui S., Tang J., Wang S., Li L. Kaempferol protects lipopolysaccharide-induced inflammatory injury in human aortic endothelial cells (HAECs) by regulation of miR-203. *Biomed. Pharmacother.*, 2019, Vol. 115, 108888. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108888.
12. Dayang E.Z., Plantinga J., Ter Ellen B., van Meurs M., Molema G., Moser J. Identification of LPS-activated endothelial subpopulations with distinct inflammatory phenotypes and regulatory signaling mechanisms. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 24, no. 10, 1169. doi: 10.3389/fimmu.2019.01169.
13. de Araújo Farias V., Carrillo-Gálvez A.B., Martín F., Anderson P. TGF-beta and mesenchymal stromal cells in regenerative medicine, autoimmunity and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2018, Vol. 43, pp. 25-37.
14. Fan J., Frey R.S., Malik A.B. TLR4 signaling induces TLR2 expression in endothelial cells via neutrophil NADPH oxidase. *J. Clin. Invest.*, 2003, Vol. 112, no. 8, pp. 1234-1243.
15. Feehley T., Belda-Ferre P., Nagler C.R. What's LPS got to do with it? A role for gut LPS variants in driving autoimmune and allergic disease. *Cell Host Microbe*, 2016, Vol. 19, no. 5, pp. 572-574.
16. Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *J. Exp. Med.*, 2020, Vol. 217, no. 3, e20190103. doi: 10.1084/jem.20190103.
17. Gomes J.M.G., Costa J.A., Alfenas R.C.G. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*, 2017, Vol. 68, pp. 133-144.
18. Gordin D., Harjutsalo V., Tinsley L., Fickweiler W., Sun J.K., Forsblom C., Amenta P.S., Pober D., d'Eon S., Khatri M., Stillman I.E., Groop P.H., Keenan H.A., King G.L. Differential association of microvascular attributions with cardiovascular disease in patients with long duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2018, Vol. 41, no. 4, pp. 815-822.
19. Groop P.H., Thomas M.C., Moran J.L., Wadèn J., Thorn L.M., Mäkinen V.P., Rosengård-Bärlund M., Saraheimo M., Hietala K., Heikkilä O., Forsblom C., FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2009, Vol. 58, no. 7, pp. 1651-1658.
20. Groschwitz K.R., Hogan S.P. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 124, pp. 3-20.
21. Grotendorst G.R., Smale G., Pencev D. Production of transforming growth factor beta by human peripheral blood monocytes and neutrophils. *J. Cell. Physiol.*, 1989, Vol. 140, no. 2, pp. 396-402.
22. Grylls A., Seidler K., Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, Vol. 137, 111334. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111334.
23. Gubern C., López-Bermejo A., Biarnés J., Vendrell J., Ricart W., Fernández-Real J.M. Natural antibiotics and insulin sensitivity: the role of bactericidal/permeability-increasing protein. *Diabetes*, 2006, Vol. 55, no. 1, pp. 216-224.
24. He Y., Ou Z., Chen X., Zu X., Liu L., Li Y., Cao Z., Chen M., Chen Z., Chen H., Qi L., Wang L. LPS/TLR4 signaling enhances TGF- β Response Through Downregulating BAMBI During Prostatic Hyperplasia. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 31, no. 6, 27051. doi: 10.1038/srep27051.
25. Heo S.K., Yun H.J., Noh E.K., Park W.H., Park S.D. LPS induces inflammatory responses in human aortic vascular smooth muscle cells via Toll-like receptor 4 expression and nitric oxide production. *Immunol. Lett.*, 2008, Vol. 120, no. 1-2, pp. 57-64.
26. Hippenstiel S., Soeth S., Kellas B., Fuhrmann O., Seybold J., Krüll M., Eichel-Streiber C., Goebeler M., Ludwig S., Suttorp N. Rho proteins and the p38-MAPK pathway are important mediators for LPS-induced interleukin-8 expression in human endothelial cells. *Blood*, 2000, Vol. 95, no. 10, pp. 3044-3051.
27. Htay T., Soe K., Lopez-Perez A., Doan A.H., Romagosa M.A., Aung K. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2019, Vol. 21, no. 6, 45. doi: 10.1007/s11886-019-1133-9.
28. Jin M., Sun C.Y., Zang B.X. Hydroxysafflor yellow A attenuate lipopolysaccharide-induced endothelium inflammatory injury. *Chin. J. Integr. Med.*, 2016, Vol. 22, no. 1, pp. 36-41.
29. Ju H., Behm D.J., Nerurkar S., Eybye M.E., Haimbach R.E., Olzinski A.R., Douglas S.A., Willette R.N. p38 MAPK inhibitors ameliorate target organ damage in hypertension: Part 1. p38 MAPK-dependent endothelial dysfunction and hypertension. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, Vol. 307, no. 3, pp. 932-938.
30. Kelly A., Houston S.A., Sherwood E., Casulli J., Travis M.A. Regulation of innate and adaptive immunity by TGF β . *Adv. Immunol.*, 2017, Vol. 134, pp. 137-233.
31. Khalil M.M., Ali H.A., Al-Hilo M.A.H. Role of Zonulin level as new metabolic biomarker in diabetes mellitus patients and associated complications. *AIP Conference Proceedings*, 2022, Vol. 2386, 030013. doi: 10.1063/5.0066876.
32. Kim E.Y., Kim B.C. Lipopolysaccharide inhibits transforming growth factor-beta1-stimulated Smad6 expression by inducing phosphorylation of the linker region of Smad3 through a TLR4-IRAK1-ERK1/2 pathway. *FEBS Lett.*, 2011, Vol. 585, no. 5, pp. 779-785.

33. Lassenius M.I., Pietiläinen K.H., Kaartinen K., Pussinen P.J., Syrjänen J., Forsblom C., Pörsti I., Rissanen A., Kaprio J., Mustonen J., Groop P.H., Lehto M., FinnDiane Study Group. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*, 2011, Vol. 34, no. 8, pp. 1809-1815.
34. Li X.Y., He J.L., Liu H.T., Li W.M., Yu C. Tetramethylpyrazine suppresses interleukin-8 expression in LPS-stimulated human umbilical vein endothelial cell by blocking ERK, p38 and nuclear factor-kappaB signaling pathways. *J. Ethnopharmacol.*, 2009, Vol. 125, no. 1, pp. 83-89.
35. Liang C.F., Liu J.T., Wang Y., Xu A., Vanhoutte P.M. Toll-like receptor 4 mutation protects obese mice against endothelial dysfunction by decreasing NADPH oxidase isoforms 1 and 4. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2013, Vol. 33, no. 4, pp. 777-784.
36. Lind M., Svensson A.M., Kosiborod M., Gudbjörnsdóttir S., Pivodic A., Wedel H., Dahlqvist S., Clements M., Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2014, Vol. 371, no. 21, pp. 1972-1982.
37. Liu H.T., Li W.M., Li X.Y., Xu Q.S., Liu Q.S., Bai X.F., Yu C., Du Y.G. Chitosan oligosaccharides inhibit the expression of interleukin-6 in lipopolysaccharide-induced human umbilical vein endothelial cells through p38 and ERK1/2 protein kinases. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2010, Vol. 106, no. 5, pp. 362-371.
38. Liu X., Lu L., Yao P., Ma Y., Wang F., Jin Q., Ye X., Li H., Hu F.B., Sun L., Lin X. Lipopolysaccharide binding protein, obesity status and incidence of metabolic syndrome: a prospective study among middle-aged and older Chinese. *Diabetologia*, 2014, Vol. 57, no. 9, pp. 1834-1841.
39. Ma J., Li H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Front. Pharmacol.*, 2018, Vol. 9, 1082. doi: 10.3389/fphar.2018.01082.
40. Mahmoodpoor F., Rahbar Saadat Y., Barzegari A., Ardalan M., Zununi Vahed S. The impact of gut microbiota on kidney function and pathogenesis. *Biomed. Pharmacother.*, 2017, Vol. 93, pp. 412-419.
41. Meng X.M., Nikolic-Paterson D.J., Lan H.Y. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2016, Vol. 12, no. 6, pp. 325-338.
42. Mitchell K., Shah J.P., Tsytsikova L.V., Campbell A.M., Affram K., Symes A.J. LPS antagonism of TGF- β signaling results in prolonged survival and activation of rat primary microglia. *J. Neurochem.*, 2014, Vol. 129, no. 1, pp. 155-168.
43. Mønsted M.Ø., Falck N.D., Pedersen K., Buschard K., Holm L.J., Haupt-Jørgensen M. Intestinal permeability in type 1 diabetes: An updated comprehensive overview. *J. Autoimmun.*, 2021, Vol. 122, 102674. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102674.
44. Musso G., Gambino R., Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev. Med.*, 2011, Vol. 62, pp. 361-380.
45. Okorokov P.L., Anikhovskaia I.A., Volkov I.E., Iakovlev M.Iu. Intestinal endotoxin in induction of type 1 diabetes. *Fiziol. Cheloveka*, 2011, Vol. 37, no. 2, pp. 138-141. (In Russ.)
46. Petrie D., Lung T.W., Rawshani A., Palmer A.J., Svensson A.M., Eliasson B., Clarke P. Recent trends in life expectancy for people with type 1 diabetes in Sweden. *Diabetologia*, 2016, Vol. 59, no. 6, pp. 1167-1176.
47. Raetz C.R., Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev. Biochem.*, 2002, Vol. 71, pp. 635-700.
48. Rawshani A., Rawshani A., Franzén S., Eliasson B., Svensson A.M., Miftaraj M., McGuire D.K., Sattar N., Rosengren A., Gudbjörnsdóttir S. Range of Risk Factor Levels: Control, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*, 2017, Vol. 135, no. 16, pp. 1522-1531.
49. Sapone A., de Magistris L., Pietzak M., Clemente M.G., Tripathi A., Cucca F., Lampis R., Kryszak D., Carteni M., Generoso M., Iafusco D., Prisco F., Laghi F., Riegler G., Carratu R., Counts D., Fasano A. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes*, 2006, Vol. 55, no. 5, pp. 1443-1449.
50. Shi Y., Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell*, 2003, Vol. 113, no. 6, pp. 685-700.
51. Sirin F.B., Korkmaz H., Torus B., Bozkurt M., Kumbul D.D. The role of zonulin in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Turk. J. Biochem.*, 2021, Vol. 46, no. 3, pp. 317-322.
52. Soedamah-Muthu S.S., Vergouwe Y., Costacou T., Miller R.G., Zgibor J., Chaturvedi N., Snell-Bergeon J.K., Maahs D.M., Rewers M., Forsblom C., Harjutsalo V., Groop P.H., Fuller J.H., Moons K.G., Orchard T.J. Predicting major outcomes in type 1 diabetes: a model development and validation study. *Diabetologia*, 2014, Vol. 57, no. 11, pp. 2304-2314.
53. Sun L., Xiu M., Wang S., Brigstock D.R., Li H., Qu L., Gao R. Lipopolysaccharide enhances TGF- β 1 signalling pathway and rat pancreatic fibrosis. *J. Cell. Mol. Med.*, 2018, Vol. 22, no. 4, pp. 2346-2356.
54. Tang W.H.W., Li D.Y., Hazen S.L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2019, Vol. 16, no. 3, pp. 137-154.
55. Toral M., Romero M., Jiménez R., Robles-Vera I., Tamargo J., Martínez M.C., Pérez-Vizcaino F., Duarte J. Role of UCP2 in the protective effects of PPAR β/δ activation on lipopolysaccharide-induced endothelial dysfunction. *Biochem. Pharmacol.*, 2016, Vol. 110-111, pp. 25-36.
56. van Hecke M.V., Dekker J.M., Stehouwer C.D., Polak B.C., Fuller J.H., Sjolie A.K., Kofinis A., Rottiers R., Porta M., Chaturvedi N., EURODIAB prospective complications study. Diabetic retinopathy is associated with

mortality and cardiovascular disease incidence: the EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care*, 2005, Vol. 28, no. 6, pp. 1383-1389.

57. Vatanen T., Kostic A.D., d'Hennezel E., Siljander H., Franzosa E.A., Yassour M., Kolde R., Vlamakis H., Arthur T.D., Hämmäläinen A.M., Peet A., Tillmann V., Uibo R., Mokurov S., Dorshakova N., Ilonen J., Virtanen S.M., Szabo S.J., Porter J.A., Lähdesmäki H., Huttenhower C., Gevers D., Cullen T.W., Knip M., DIABIMMUNE Study Group, Xavier R.J. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell*, 2016, Vol. 165, no. 4, pp. 842-853.

58. Vistisen D., Andersen G.S., Hansen C.S., Hulman A., Henriksen J.E., Bech-Nielsen H., Jørgensen M.E. Prediction of First Cardiovascular Disease Event in Type 1 Diabetes Mellitus: The Steno Type 1 Risk Engine. *Circulation*, 2016, Vol. 133, no. 11, pp. 1058-1066.

59. Wang Y., Zhang M.X., Meng X., Liu F.Q., Yu G.S., Zhang C., Sun T., Wang X.P., Li L., Wang Y.Y., Ding S.F., Yang J.M., Zhang Y. Atorvastatin suppresses LPS-induced rapid upregulation of Toll-like receptor 4 and its signaling pathway in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2011, Vol. 300, no. 5, pp. H1743-H1752.

60. Wood H.L.K., deBoer M.D., Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2020, Vol. 36, no. 5, e3309. doi: 10.1002/dmrr.3309.

61. Yan W., Zhao K., Jiang Y., Huang Q., Wang J., Kan W., Wang S. Role of p38 MAPK in ICAM-1 expression of vascular endothelial cells induced by lipopolysaccharide. *Shock*, 2002, Vol. 17, no. 5, pp. 433-438.

62. Zhao W., Li C., Gao H., Wu Q., Shi J., Chen X. Dihydrotanshinone I attenuates atherosclerosis in apoe-deficient mice: Role of NOX4/NF-κB mediated lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) of the endothelium. *Front. Pharmacol.*, 2016, Vol. 7, 418. doi: 10.3389/fphar.2016.00418.

63. Zhao W., Ma G., Chen X. Lipopolysaccharide induced LOX-1 expression via TLR4/MyD88/ROS activated p38MAPK-NF-κB pathway. *Vascul. Pharmacol.*, 2014, Vol. 63, no. 3, pp. 162-172.

Авторы:

Белоглазов В.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Яцков И.А. — ассистент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Ульянова Д.И. — студентка кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Beloglazov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Yatskov I.A., Assistant Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Ulyanova D.I., Student, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Поступила 27.04.2023
Отправлена на доработку 27.04.2023
Принята к печати 04.10.2023

Received 27.04.2023
Revision received 27.04.2023
Accepted 04.10.2023