

Приложение 6

к Положению о грантах  
Государственного Совета  
Республики Крым молодым  
ученым Республики Крым  
имени Н. Я. Данилевского  
(в редакции Постановления  
Государственного Совета  
Республики Крым

**ИТОГОВЫЙ ОТЧЕТ**  
о проделанной работе обладателей грантов  
Государственного Совета Республики Крым молодым ученым  
Республики Крым имени Н. Я. Данилевского

**Роль эндотоксина грамотрицательной флоры кишечника в формировании артериальной гипертензии, ремоделировании миокарда и развитии сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 1 типа**

---

(Название научного проекта)

Медицинские и фармацевтические науки

---

(Номинация)

Усеинова Реан Хайриевна

---

(Ф.И.О. автора проекта)

аспирант, ассистент кафедры внутренней медицины №2

---

(Ученая степень, ученое звание, должность)

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского  
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

---

(Образовательная организация высшего образования или научная организация)

- 1. Краткое описание научного проекта, победившего в конкурсе на назначение грантов Государственного Совета Республики Крым молодым ученым Республики Крым имени Н. Я. Данилевского.**

Данный научный проект направлен на изучение роли бактериального эндотоксина (липополисахарида) грамотрицательной микрофлоры кишечника в развитии артериальной гипертензии, структурных изменений миокарда и сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1). В рамках проекта проведено комплексное клинко-лабораторное обследование, включающее оценку маркеров системного воспаления, эндотоксинемии и эндотоксин-связывающих систем, а также инструментальную диагностику систолической и диастолической функции сердца путем проведения трансторакальной эхокардиографии, оценку суточной variability артериального давления (АД) с помощью проведения СМАД.

**Актуальность исследования.** Впервые в российской популяции установлены взаимосвязи между дисбалансом эндотоксин-связывающих систем и предикторами сердечно-сосудистых осложнений при СД1. Это позволит разработать новые подходы к ранней диагностике, стратификации риска и персонализированной терапии, направленной на коррекцию микробиоты и системного воспаления для предотвращения инвалидизирующих осложнений СД1 у молодого трудоспособного населения.

## **2. Заявленные цели и задачи научного проекта, предлагаемые методы, подходы, идеи, рабочие гипотезы, которые предлагались для решения задач научного проекта.**

Целью фундаментального исследования является анализ роли бактериального липополисахарида (эндотоксина) в патогенезе артериальной гипертензии, изменении структурно-функциональных показателей миокарда и развитии ранних признаков формирования сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Цели и задачи исследования соответствуют приоритетам Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом», разработанного Министерством здравоохранения Российской Федерации совместно с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России в рамках исполнения поручений Президента Российской Федерации В.В. Путина от 28 января 2022 г. № Пр-223, от 26 апреля 2022 г. № Пр-740, от 1 сентября 2022 г. № Пр-1553.

### **Задачи исследования:**

- Сформировать группы пациентов с СД1 (78 чел.) и контрольную группу (33 чел.).
- Провести комплексное клиническое, лабораторное (общеклинические анализы, маркеры воспаления, эндотоксинемии) и инструментальное (трансторакальное ЭхоКГ, СМАД) обследование.
- Выявить взаимосвязи между уровнем эндотоксина и маркерами эндотоксин-связывающих систем, показателями артериального давления, ремоделированием миокарда и маркерами сердечной недостаточности.
- Разработать новые подходы к ранней диагностике и персонализированной терапии гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД1.

## **3. Все запланированные научные результаты достигнуты: "Да"/"Нет" (в случае выбора "Нет" необходимо дать пояснения о причинах).**

**Все задачи, поставленные автором в исследовании, достигнуты:**

- В исследование включено 78 пациентов с верифицированным диагнозом СД1 и 23 здоровых человека, по возрасту и полу сопоставимых с исследуемой группой;
- Всем пациентам проведена оценка состояния органов-мишеней артериальной гипертензии (комплексное клиническое, лабораторное (общеклинические анализы, маркеры воспаления, эндотоксинемии) и инструментальное (трансторакальное ЭхоКГ, СМАД) обследования);
- Проведена комплексная оценка роли эндотоксина грамотрицательной флоры кишечника в формировании артериальной гипертензии, ремоделировании миокарда и развитии сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 1 типа.

**4. Сведения о фактически проделанной работе, полученные результаты (дать описание методов проведения исследований, кратко изложить основные результаты, полученные в ходе проведения исследований, выводы и заключение по результатам исследований; привести научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы).**

Пациентам наряду со стандартными методиками (общеклинические анализы, инструментальные методы) были проведены дополнительные обследования. Специфические лабораторные методы включали в себя определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) крови, бактериального липополисахарида (ЛПС), липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), бактерицидного белка, увеличивающего проницаемость (ВР1) и N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP). Также всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиография с доплерографией, в т.ч. тканевой доплерографией, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (УЗДС БЦА) с оценкой толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (ТИМ). Использование указанных методов, прошедших апробацию и широко применяющихся в клинической практике, позволило получить достоверные результаты. Анализ данных проводился с использованием современных методов статистической обработки.

**Основные результаты, полученные в результате исследования:**

- В результате проведенного сравнительного анализа между двумя группами (пациенты с СД1 и АГ, принимающие антигипертензивную терапию и пациенты с СД1 и АГ, не принимающие гипотензивную терапию), было определено, что уровень эндотоксина (липополисахарида, ЛПС) достоверно ниже в группе пациентов, принимающих гипотензивные препараты, что позволяет предположить плеiotропный эффект гипотензивной терапии группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) независимо от их гипотензивного действия;
- Определена взаимосвязь эндотоксин-связывающих систем с модификаторами сердечно-сосудистого риска: уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) продемонстрировал обратную корреляционную

взаимосвязь с большинством параметров СМАД (среднее САД, ДАД, максимальное САД), с индексом ригидности артерий (ASI), а также с параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ (размеры ЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, размеры ПП). Это подтверждает его ключевую роль как компонента эндотоксин-связывающей системы, ассоциированной с кардиоваскулярной защитой.

- Высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) продемонстрировал менее выраженные, но значимые прямые корреляции с размерами левого предсердия, ММЛЖ, показателем диастолической функции (E/A), подчеркивая его роль как маркера развития раннего ремоделирования миокарда на фоне гипертензии.
- Липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) положительно коррелировал с наибольшим САД, конечно-диастолическим размером ЛЖ (КДР ЛЖ) и ИММЛЖ, а в группе с АГ – отрицательно с показателями систолической функции миокарда ( $Sm_{lat}$ ,  $Sm_{sept}$ ,  $e'_{sept}$ ). Также ЛСБ продемонстрировал положительную корреляционную взаимосвязь с маркером наполнения ЛЖ (показателем оценки диастолической функции миокарда) – соотношением  $E/e'$ , что дает основания сделать вывод о том, что повышенный уровень ЛСБ ассоциирован с неблагоприятным структурным и функциональным ремоделированием миокарда, особенно в группе пациентов с АГ. Связи ЛСБ с параметрами жесткости артерий и толщиной КИМ были слабыми или незначимыми, что может свидетельствовать о том, что миокард является более чувствительной мишенью для эндотоксин-опосредованного повреждения, чем магистральные артерии.
- Определены пороговые значения для ЛСБ (cut-off point), потенцирующие развитие гипертрофического ремоделирования миокарда ЛЖ. Для ЛСБ данное значение составило 8,02 нг/мл.
- В результате проведения регрессионного анализа определено, что повышение уровня ЛСБ в плазме на 1 мг/л статистически значимо ассоциировано с увеличением ИММЛЖ на 2,33 г/м<sup>2</sup>. Это клинически значимый прирост, который может смещать показатель пациента из категории нормы в категорию ремоделирования и гипертрофии.

**Научная новизна.** В данном исследовании впервые на комплексной основе проведено углубленное фенотипирование артериальной гипертензии и доклинического поражения органов-мишеней у пациентов с СД1. Установлены особенности суточных профилей АД и их взаимосвязь с длительностью и компенсацией СД1. Определены ключевые морфофункциональные предикторы (параметры ЭхоКГ, данные СМАД) ранней диагностики скрытой и манифестной АГ в данной специфической когорте пациентов. Впервые в российской популяции установлена и детализирована патогенетическая взаимосвязь между маркерами эндотоксинемии, системного воспаления и ранних признаков ремоделирования миокарда при СД 1 типа. В ходе исследования впервые продемонстрировано, что у пациентов с СД1 и АГ повышение уровней липополисахарида (ЛПС), липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и вч-СРБ ассоциировано с процессами ремоделирования левого желудочка (концентрическое ремоделирование и гипертрофия, диастолическая дисфункция). Определена прямая корреляционная

взаимосвязь между степенью эндотоксинемии и лабораторно-инструментальными маркерами доклинической сердечной недостаточности, что указывает на непосредственную роль кишечной проницаемости и системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений СД1, а также изучено модулирующее влияние коморбидных факторов (артериальная гипертензия, избыточная масса тела) на состояние эндотоксин-связывающих систем у пациентов с СД 1 типа.

Практическая значимость работы состоит в разработке комплексного, персонафицированного, патогенетически обоснованного подхода к алгоритмам диагностики и стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с СД1.

**5. Все планируемые работы выполнены полностью: "Да"/"Нет" (в случае выбора "Нет" необходимо дать пояснения о причинах неполного выполнения работ).**

Цели и задачи, поставленные автором при планировании проекта, достигнуты. Определена научная новизна и практическая значимость работы. В результатах исследования в полном объеме отражены показатели, отражающие взаимосвязь изучаемых параметров.

1. Перечень публикаций научных статей в специализированных изданиях, программ и тезисов конференций по результатам выполненного проекта.

7. В отчетном периоде возникли исключительные права на результаты интеллектуальной деятельности, созданные при выполнении проекта: "Да"/"Нет" (в случае выбора "Да" для каждого результата необходимо указать:

- 1) авторов результата интеллектуальной деятельности;
- 2) вид (название) результата интеллектуальной деятельности;
- 3) дату заявки на регистрацию результата интеллектуальной деятельности;
- 4) реквизиты (номер патента или свидетельства о государственной регистрации);
- 5) документы об охране исключительных прав (при наличии).

8. Информация о представлении достигнутых научных результатов на научных мероприятиях (конференциях, семинарах и пр., в том числе форма представления – приглашенный доклад, устное выступление, стендовый доклад).

- VI Конкурс стендовых докладов ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», 22 мая 2025 г. Тема доклада: «Роль дисбаланса липополисахарид-связывающих систем в патогенезе осложнений сахарного диабета 1 типа», 1 место
- Конференция «Наука Крыма: от истоков к современности», 17-19 декабря 2025, устный доклад «Липополисахарид-связывающий белок как предиктор структурного ремоделирования миокарда при сахарном диабете 1 типа»

9. Информация (при наличии) о публикациях в СМИ, посвященных

результатам выполнения научного проекта.

10. Привлекались ли к реализации проекта ученые, добровольцы (волонтеры) и иные специалисты: "Да"/"Нет" **(в случае выбора "Да" указать информацию о целях и формах привлечения (коротко указать, сколько и какие специалисты привлекались, с какой целью и как часто, на каких условиях).**

11. Информация о внедрении результатов научного проекта в практическую деятельность.

1. **Разработан и предложен к внедрению в практическое здравоохранение комплексный диагностический алгоритм** для раннего выявления пациентов с СД 1 типа, относящихся к категориям высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, с использованием доступных инструментальных (СМАД, ЭхоКГ, УЗДГ БЦА) и лабораторных методов (определение ЛПС, ЛСБ, вч-СРБ).
2. **Обоснована необходимость расширения программы обследования** пациентов с СД 1 типа, в особенности молодого возраста, включение в нее оценки маркеров эндотоксинемии для формирования групп риска по развитию сердечной недостаточности и атеросклеротических осложнений. Показана целесообразность использования суточного мониторирования АД с целью оценки вариабельности, индексов и профилей изменения АД, которое рационально применять в практическом здравоохранении с целью раннего выявления поражения органов-мишеней при СД1, в частности, у молодых пациентов.
3. **Определены ключевые принципы персонализированного подхода** к ведению данной категории больных. Полученные данные позволяют не только оценивать риск, но и намечать новые мишени для потенциальных терапевтических вмешательств, направленных на снижение уровня эндотоксинемии (коррекция микробиоты, использование энтеросорбентов, препаратов, укрепляющих кишечный барьер) и системного воспаления, что может замедлить темпы прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.
4. **Материалы исследования могут быть использованы** для подготовки учебных пособий, методических рекомендаций и программ повышения квалификации врачей-эндокринологов, кардиологов и терапевтов по вопросам диагностики и управления сердечно-сосудистым риском у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

12. Расходование средств обладателей грантов Государственного Совета Республики Крым молодым ученым Республики Крым имени Н. Я. Данилевского:

№ п/п	Направления расходования средств гранта	Сумма расходов (тыс. руб.)
1.	Приобретение расходных материалов и реактивов для лабораторных исследований (включая наборы для определения эндотоксина, маркеров воспаления, одноразовые пробирки, наконечники и т.п.)	130

2.	Оплата лабораторных исследований (внелабораторные анализы, ИФА, биохимия)	50
3.	Публикационная активность (оплата публикационных сборов в журналах РИНЦ/ВАК, перевод статей, оформление графики)	40
4.	Логистические и организационные расходы (транспорт, связь, канцелярские товары, расходные материалы для печати)	30
5.	Участие в научных мероприятиях (регистрационные взносы на конференции, оформление материалов)	10

24.12.2015

(Дата)



(Подпись)

Усенова Р.Х.

(Расшифровка подписи)