

ЗНАЧЕНИЕ ОКИСЛЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ LOX-1 ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© Д.Л. Фетлам, А.Г. Чумаченко, В.М. Писарев*

НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) встречается у 8,5% взрослого населения с тенденцией к увеличению, способствует утяжелению коморбидного фона пациента, приводит к инвалидизации. Возможной персонификации лечения СД2 могут способствовать высокоинформативные прогностические биомаркеры, поиск которых продолжает оставаться актуальным. Характерной особенностью СД2 является дислипидемия. Одним из ее проявлений является накопление в циркуляции повышенной концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности (ox-LDL). Специфическими клеточными рецепторами молекул ox-LDL являются рецепторы LOX-1.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА. Суммировать результаты исследований, представленных в публикациях 2010–2024 гг. (PubMed, RSCI) и свидетельствующих о патогенетической роли ox-LDL и их рецепторов LOX-1 в развитии и течении СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Провели поиск более 2800 источников литературы (PubMed), в которых вместе с термином «сахарный диабет», встречаются ключевые слова: ox-LDL (1150 источников) или LOX-1 (159 источников), а также OLR1 (106 источников). Выделили более 60 источников, имеющих непосредственное отношение к СД2 и исследуемым функционально связанным маркерам — рецептору LOX-1 и его лиганду ox-LDL.

РЕЗУЛЬТАТЫ. LOX-1 представляет собой рецептор-мусорщик, который использует ox-LDL в качестве основного лиганда. LOX-1 кодируется геном *OLR1*, расположенным на хромосоме 12 человека. Продукты гена *OLR1* характеризуются наличием изоформ, генерируемых в результате сплайсинга или однонуклеотидного полиморфизма. Взаимосвязь ox-LDL и СД2 имеет двунаправленный характер. Возникающая инсулинорезистентность прямо коррелирует со степенью окисления липопротеинов низкой плотности, которая наблюдается более чем у 80% больных и зависит от длительности СД2. Высокое содержание лиганда LOX-1 ox-LDL в плазме ассоциируется с увеличением риска СД2. Предполагается, что механизм такой ассоциации связан с функционально значимой экспрессией LOX-1 на клетках поджелудочной железы. Показано, что β-клетки поджелудочной железы в присутствии ox-LDL увеличивали продукцию индуцируемого раннего репрессора сигнального пути цАМФ — ICER. В результате действия ICER выработка и секреция инсулина прекращались. Увеличение концентрации ox-LDL является патогенетически значимым фактором развития атеросклеротических поражений сосудов, поскольку стимулирует генерацию пенистых клеток. ox-LDL-LOX-1-опосредованные взаимодействия на поверхности сосудов приводят к дисфункции эндотелия с последующим развитием гипоперфузии тканей и органных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Циркулирующий ox-LDL во взаимодействии с его рецептором LOX-1 вносит значительный вклад в развитие СД2, способствуя его прогрессированию. Увеличенная концентрация ox-LDL в циркуляторном русле повышает риск тяжелого течения СД2, приводя к дисфункции эндотелия и способствуя развитию атеросклеротического поражения сосудов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рецепторы-скавенжеры класса E; окисленные липопротеины низкой плотности; ox-LDL; OLR1; LOX-1; сахарный диабет 2 типа.

THE SIGNIFICANCE OF OXIDIZED LOW-DENSITY LIPOPROTEINS AND RECEPTORS LOX-1 IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Dmitry L. Fetlam, Anastasya G. Chumachenko, Vladimir M. Pisarev*

V.A. Negovskiy Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

INTRODUCTION. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) occurs in 8.5% of the adult population with a tendency to increase. A characteristic feature of T2DM is dyslipidemia. One of its manifestations includes accumulation of increased concentration of oxidized low-density lipoproteins (ox-LDL) in circulation. Ox-LDL molecules act on cells through LOX-1 receptors.

THE PURPOSE OF THE REVIEW is to demonstrate results of studies presented in publications of 2010–2024 (PubMed, RSCI) indicating the pathogenetic role of ox-LDL and its LOX-1 receptors in T2DM development and course.

MATERIALS AND METHODS. In the analysis of more than 2800 literature sources (PubMed), in which together with term “diabetes mellitus” keywords are found: ox-LDL (1150 sources) or LOX-1 (159 sources), as well as OLR1 (106 sources), 50 sources were identified that are directly related to T2DM and the studied functionally related markers — the LOX-1 receptor and its ligand ox-LDL.



RESULTS. LOX-1 is scavenger receptor that uses ox-LDL as its proper ligand. Gene *OLR1* encodes ox-LDL receptor, LOX-1. The linking of T2DM and circulating levels of ox-LDL is bidirectional. The emerging insulin resistance directly correlates with oxidation of low-density lipoproteins, which is observed in more than 80% of patients and depends on the duration of T2DM. High plasma ligand levels are associated with increased type 2 diabetes risk. The mechanism of this association is thought to be related to functionally significant expression of LOX-1 on pancreatic cells. It was shown that pancreatic β -cells in the presence of ox-LDL increased production of the inducible early repressor of the cAMP signaling pathway, ICER. As result of ICER action, insulin production and secretion ceased. Increased ox-LDL concentrations are a pathogenetically significant factor in the development of atherosclerotic vascular lesions, as they stimulate the generation of foam cells. Ox-LDL-LOX-1-mediated interactions on the vascular surface led to endothelial dysfunction with subsequent development of tissue hypoperfusion and organ dysfunction.

CONCLUSION. Circulating ox-LDL, in interaction with its receptor LOX-1, makes a significant contribution to the development of T2DM, promoting its progression. Increased concentration of ox-LDL in blood increases the risk of severe T2DM, leading to endothelial dysfunction and promoting the development of atherosclerotic vascular lesions.

KEYWORDS: scavenger receptors, class E; oxidized low-density lipoprotein; ox-LDL; *OLR1*; LOX-1; type 2 diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

Распространение сахарного диабета (СД) среди взрослого населения в мире возросло с 4,7% в 1980 г. до 8,5% в 2014 г. с сохранением тенденции к увеличению [1]. По прогнозам, его распространенность к 2030 г. может достичь 552 млн человек [2]. У 90–95% взрослых с диабетом диагностируют СД 2 типа (СД2), который является наиболее распространенным заболеванием у пожилых людей (до 40% населения старше 65 лет) [3]. СД2 и его осложнения создают дополнительную нагрузку на здравоохранение во всех странах мира. В РФ численность пациентов с СД2 в 2021 г. составила 4,58 млн человек, при этом тренд к увеличению распространенности заболевания сохранился [4]. Высокая смертность при СД2 связана с выраженной коморбидностью, обусловленной преимущественно (свыше 50%) сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [4, 5, 6]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является наиболее частой причиной смерти среди больных СД2, встречается в 3 раза чаще, чем без него, и отличается большей тяжестью течения, возникает у более молодых пациентов, что обусловлено комплексом факторов [7]. Поражение сосудов при СД обуславливает значительное снижение компенсаторных реакций организма. Это может снижать эффективность лечения, замедлять процесс выздоровления, приводить к переходу острого критического состояния в хроническое [8].

Другие сопутствующие заболевания также связаны с СД2: недавняя эпидемия COVID-19 вскрыла двунаправленные взаимодействия между СД2 и COVID-19 [9]. С одной стороны, описаны случаи развития СД2 вскоре после заражения SARS-CoV-2; с другой — COVID-19 протекал наиболее тяжело у пациентов с СД2 [10]. Сочетание COVID-19 и СД2 приводило к наибольшей летальности при дополнительных демографических и клинических параметрах (мужской пол, пожилой возраст, продолжительность СД более 10 лет, повышенный индекс массы тела (ИМТ) — свыше 30 кг/м², наличие атеросклеротических поражений сосудов) [11].

Одним из распространенных патогенетических факторов, связанных с развитием СД2, является дислипидемия. Являясь информативным биомаркером тяжести течения заболевания, дислипидемия ассоциируется и с развитием ССЗ [12]. Образ жизни, характер питания способствуют проявлению наследственных факторов,

вклад которых в развитие СД2 составляет до 40% [13]. Некоторые особенности дислипидемии при СД2 носят наследственный характер и подробно исследуются в настоящее время [9]. Другие варианты исследованы недостаточно, и их потенциальный вклад в патогенез СД2 пока недостаточно оценен. К таким вариантам дислипидемий, ассоциированным с СД2 и с ССЗ, относится увеличение содержания в крови окисленных форм липопротеина низкой плотности (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL).

ВКЛАД OX-LDL В РАЗВИТИЕ СД2

Ox-LDL и СД2 связаны двунаправленно. С одной стороны, степень окисления липопротеинов низкой плотности (low density lipoprotein, LDL) зависит от выраженности метаболического синдрома и длительности заболевания. С другой стороны, повышенная концентрация ox-LDL связана с повышенным риском возникновения СД2 из-за его воздействия на β -клетки [14].

Резистентность к инсулину способствует липолизу триглицеридов в адипоцитах и высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) в кровоток. СЖК, поглощаемые гепатоцитами, включаются в метаболизм с образованием молекул липопротеинов очень низкой плотности (very low density lipoprotein, VLDL) [11]. Последующие превращения богатых триглицеридами VLDL под действием ферментов — белка-переносчика эфира холестерина, печеночной липазы и липопротеинлипазы способствует образованию высокоатерогенных электроотрицательных молекул LDL (sdLDL) [15]. Эти частицы долго циркулируют, в большей степени подвергаются модификациям — окислению и гликированию, легко образуют связи с протеогликаном в стенке артериального сосуда. Взаимодействие sdLDL с β 2-гликопротеином I приводит к образованию провоспалительных комплексов, способных индуцировать аутоиммунные реакции. С другой стороны, развитие резистентности к инсулину при СД2 ассоциируется со снижением аффинности рецепторов LDL [16, 17]. Как правило, диабетическая дислипидемия характеризуется низким уровнем липопротеидов высокой плотности (high density lipoproteins, HDL), гипертриглицеридемией и повышенной концентрацией sdLDL в плазме [18].

Окисление частиц LDL и sdLDL происходит с участием ферментов или неферментативным путем. К основным ферментам, активность которых приводит к окислению этих молекул, относятся миелопероксидаза, липоксигеназа, циклооксигеназа, цитохром P450-зависимая оксигеназа [19, 20, 21]. Миелопероксидаза — единственный фермент у человека, образующий слабую хлорноватистую кислоту (HOCL). При ее диссоциации образуются ионы гипохлорита, окисляющие LDL/sdLDL [19]. Липоксигеназы, в том числе 5-липооксигеназа и 12/15-липооксигеназа, участвуют в окислении циркулирующих частиц LDL/sdLDL, способствуя атерогенезу [20]. НАДФН-оксидаза, образуя активные формы кислорода (АФК), потенциально тоже может участвовать в окислении частиц LDL, однако до сих пор доказательной базы для такого механизма не существует, несмотря на то, что взаимосвязь между двумя системами — oxLDL-LOX-1 и НАДФН-оксидазными комплексами NOX (преимущественно, NOX-2, NOX-4) — хорошо известна и подробно описана [22, 23]. Пока сведения о механизмах окисления основываются на том, что наиболее чувствительными к окислению являются полиненасыщенные жирные кислоты в составе LDL/sdLDL, и основными ферментами, опосредующими их окисление, являются липоксигеназы, циклооксигеназы и цитохром P450-зависимой оксигеназа [21].

Неферментативные пути окисления LDL/sdLDL определяются участием свободных ионов переходных металлов в катализе перекисного окисления липидов. Наиболее распространенными являются те, которые инициируются радикальной системой O_2 : перекись водорода, гидроксил NO и нерадикальными АФК (синглетный кислород и озон) [24]. Степень модификации LDL прямо пропорциональна скорости продукции O_2 клетками. Гладкомышечные клетки артерий генерируют O_2 -модифицированные LDL, что приводит к их повышенному поглощению макрофагами и, таким образом, к образованию пенных клеток и атерогенезу [14].

Процесс гликирования связан с аминокислотой АроВ-100 лизином, которая подвергается гликированию в 2–17% случаев. Остаток лизина необходим для специфического распознавания рецепторов LDL. Гликирование этой аминокислоты способствует увеличению среднего периода полужизни гликированных LDL [25].

В результате структурных изменений при окислении у частиц ox-LDL, в отличие от исходных немодифицированных частиц, отсутствует способность связываться с рецепторами LDL. Зато появляется высокая аффинность к рецепторам «мусорщикам» (скавенжерам) SR-A, SR-BI, CD36 и LOX-1; взаимодействие последнего с лигандом инициирует сигнальные механизмы, активирующие Akt, JNK, Wnt и NF- κ B [26, 27], p38/MAPK/NF- κ B [28]. Интересно, что запуск таких путей через LOX-1 приводит к образованию активных радикалов кислорода, которые способны и окислить LDL, и усилить экспрессию гена его рецептора, LOX-1. Такое взаимное усиление обеспечивает роль этой пары лиганд-рецептор — ox-LDL и LOX-1 — в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов с образованием бляшек, развитием эндотелиальной дисфункции [29].

Безусловно, только таким взаимодействием не исчерпывается патогенетическая роль липидов при СД2. Изменение всего липидома при СД2 также имеет зна-

чение для патогенеза СД. Насыщенные жирные кислоты и специфические сфинголипиды, которые являются предшественниками церамидов, участвуют в построении клеточных мембран, регуляции апоптоза и в дифференцировке клеток [30, 31]. Повышенная концентрация частиц LDL, модифицированных церамидом, при СД2 ассоциируется с тяжестью резистентности к инсулину и увеличением содержания ключевого провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли [32, 33, 34].

ГЕН *OLR1* И ЕГО ПРОДУКТ LOX-1

LOX-1 представляет собой рецептор-«мусорщик», который использует ox-LDL в качестве основного лиганда. У человека белок LOX-1 кодируется геном *OLR1*, расположенным в дистальном отделе области 12p13.2-p12.3 короткого плеча хромосомы 12. Близость генетической структуры *OLR1* к гену рецептора естественных клеток-киллеров (NK-клеток) и локализации в комплексе, кодирующем белки NK клеток, функциональная значимость его экспрессии в иммунных клетках указывают на то, что ген *OLR1* относится к генам иммунной системы. Существуют различные варианты продуктов гена *OLR1* — изоформы, индуцированные сплайсингом или однонуклеотидными полиморфизмами (SNP). Экспрессия этих изоформ оказывает различное влияние на развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [35]. В частности, LOXIN, изоформа, лишенная части функционального домена, играет важную роль в защите от атеросклероза [36].

Существуют данные о благоприятном гаплотипе, при котором экспрессия LOXIN увеличена. Макрофаги, несущие этот гаплотип в гене *OLR1*, имеют повышенную экспрессию mPHK и белка LOXIN, что приводит к значительному снижению апоптоза в ответ на oxLDL. Данные о том, что повышение уровня LOXIN защищает клетки от апоптоза, вызванного LOX-1, закладывает основу для разработки терапевтических подходов для предотвращения нестабильности бляшек [37].

Лектиновый домен, который также называют доменом распознавания углеводов (CTLD), является функциональным доменом связывания LOX-1, участвующим в связывании отрицательно заряженных лигандов, таких как ox-LDL [38]. CTLD представляет собой спиральную структуру из 130 остатков в форме сердца, образованную антипараллельными β -листами, окруженными α -спиралями и стабилизированную 3 внутрицепочечными дисульфидными связями. Мономеры CTLD связаны 6 высококонсервативными цистеиновыми остатками, образующими межцепочечную дисульфидную связь, что способствует формированию центрального гидрофобного туннеля, охватывающего весь белок. Стороны этого туннеля окружены неполярными аминокислотами, такими как тирозин, что позволяет туннелю переносить липиды [39, 40]. Другим функционально важным доменом LOX-1 является домен NECK. Домен NECK имеет проксимальную N-концевую часть, участвующую в высвобождении растворимой части молекулы — sLOX1 (примембранный участок белка LOX-1, высвобождающийся после расщепления протеазами), и дистальную часть, участвующую во взаимодействиях с CTLD, которые повышают его стабильность [39].

ТРАНСКРИПЦИЯ И СИГНАЛИНГ LOX-1

Низкий в обычных физиологических условиях, уровень экспрессии *OLR1* и трансляция белка LOX-1 значительно повышается при воспалении и при атерогенезе [41]. Это происходит в результате связывания ведущего молекулярного компонента воспалительных реакций — транскрипционного фактора NF-κB с промоторной областью гена *OLR1* [42, 43]. Другие лиганды LOX-1 — белки L5, С-реактивный белок (СРБ), del-1, ряд гликированных белков [42]. Белок L5 обладает выраженным отрицательным зарядом, относится к LDL, обладает наибольшим проатерогенным действием [44]. Сторона связывания лиганда (В-сторона) СРБ связываясь с рецептором LOX-1, инициирует активацию А-стороны СРБ, что определяет запуск C1q-опосредованной активации системы комплемента. Это усиливает экспрессию гена *OLR1* и вносит вклад в дальнейшем поглощении oxLDL. Важным патогенетическим элементом нарушения функционирования эндотелиальных клеток при воздействии циркулирующих ox-LDL является фосфолипид-связывающий домен. После связывания с ним oxLDL приобретает способность к ингибции экспрессии эндотелина-1, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и молекулы внутриклеточной адгезии-1 в эндотелиальных клетках.

Ox-LDL индуцирует экспрессию LOX-1 через последовательность транскрипционного фактора Oct-1 в положении –1556 нуклеотидов в промоторной области *OLR1*. Последующее увеличение числа рецепторов LOX-1 и их связывание лигандом ox-LDL запускает положительную обратную связь, увеличивая дальнейшую экспрессию LOX-1. Также ox-LDL индуцирует NF-κB, и нуклеотидный мотив NF-κB присутствуют в промоторе LOX-1.

Есть данные, что субъединица p65 NF-κB специфически взаимодействует с N-концевой частью Oct-1 (аминокислоты 1–270). Однако Oct-1 подавляет активацию NF-κB. Это ингибирование отражает антиатерогенную роль Oct-1, противоположную роли Oct-1 в проатерогенном усилении экспрессии LOX-1. Так как увеличение экспрессии LOX-1 посредством ox-LDL вносит решающий вклад в атерогенез, то транскрипционный фактор Oct-1 является важным фактором в его уменьшении.

Ангиотензин II (Ang II) является одним из важных регуляторов ренин-ангиотензиновой системы и стимулятором LOX-1. Ang II увеличивает экспрессию LOX-1 через нуклеотидный мотив NF-κB в положении nt –2158 промоторной области [45].

Эпигенетические механизмы, такие как модификация ДНК/комплекса ДНК-белок и некодирующие микроРНК, могут контролировать экспрессию LOX-1 на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях соответственно. Модификация ДНК с помощью метилирования/деметилирования и ацетилирования/деацетилирования гистонов сиртуинами происходит путем добавления метильных групп к цитозиновым нуклеотидам в CpG-группах внутри промоторной области: в результате предотвращается транскрипция гена [41]. Транскрипция генов может предотвращаться и в случае деацетилирования гистоновых и негистоновых ядерных белков. Так, экспрессии гена *RelA/p65-NF-κB*, контролирующего синтез ключевого транскрипционного фактора NFκB, инициирующего экспрессию гена LOX-1, не происходит при деацетили-

ровании ядерного белка, вызванного взаимодействием с сиртуином-1 (SIRT-1) [42]. Посттранскрипционная (трансляционная) регуляция активности гена *LOX-1* осуществляется с помощью микроРНК (miRNA) — miR-155 и let-7g [43], а также miR-590-5P [44], специфически связывающегося с сайтом области 3'-UTR гена *OLR1* [46]. Экспериментальное моделирование атеросклероза с использованием мышей с нокаутом по атерогенному гену *Apo^{-/-}* выявило выраженный терапевтический эффект (снижение содержания липидов и провоспалительных цитокинов, уменьшение размера атеросклеротических бляшек) при внутривенном введении miR-590-5P [47].

Интересно, что те же miRNA let-7g, контролирурующие экспрессию гена *LOX-1*, ассоциируются с экспрессией генов метаболизма глюкозы, воспаления и окислительного стресса в жировой ткани женщин с СД2 [48]. Продукция miRNA let-7g значительно подавлялась при действии эндотелина-1, содержание которого в плазме больных СД2 положительно коррелировало с концентрацией гликированного гемоглобина и продолжительностью течения болезни [49]. В культуре адипоцитов и миоцитов показали, что подавление продукции miRNA let-7g при воздействии эндотелина-1 сопровождалось увеличением содержания провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли вследствие активации сигнального пути NFκB [49].

Исследования связи другого фактора регуляции экспрессии гена LOX-1 — молекул микроРНК miR155 при СД2 показали, что нарушение продукции miR155 ассоциировалось с развитием таких осложнений, как ретинопатия, нейропатия и нефропатия [50]. Роль этого фактора регуляции метаболизма трудно переоценить — описаны выраженные эффекты miR155 в отношении регуляции сигналинга инсулина, сохранения гомеостаза глюкозы, развития резистентности к инсулину [51]. Наконец, третий регулятор экспрессии LOX-1 — микроРНК miR-590-5P — тоже вовлечен в патогенез СД, участвуя в патогенезе диабетического остеопороза: показали, что его высокая экспрессия усиливала рост и дифференцировку остеобластов [52].

Изложенные факты подтверждают общность молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенетически значимых нарушений с участием miRNA, общих для СД2, гипервоспалительных реакций и атеросклероза. По-видимому, множественность и патогенетическая значимость эффектов молекул miRNA лежит в основе их роли в развитии СД и его осложнений.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ Ox-LDL — LOX-1 ПРИ СД2

Ox-LDL способствуют прогрессированию СД2 различными путями. β-клетки в присутствии ox-LDL увеличивали количество ICER, что препятствовало выработке и секреции инсулина. ICER — индуцируемый ранний репрессор сигнального пути цАМФ [53].

LOX-1 обнаруживают в эндотелиальных клетках, в которых он осуществляет свое участие в патогенезе диабетической васкулопатии [54]. Эндотелиальная дисфункция является одним из первых проявлений СД2 и ССЗ. Воздействие гипергликемии на эндотелиальные клетки сопровождается повышением их проницаемости

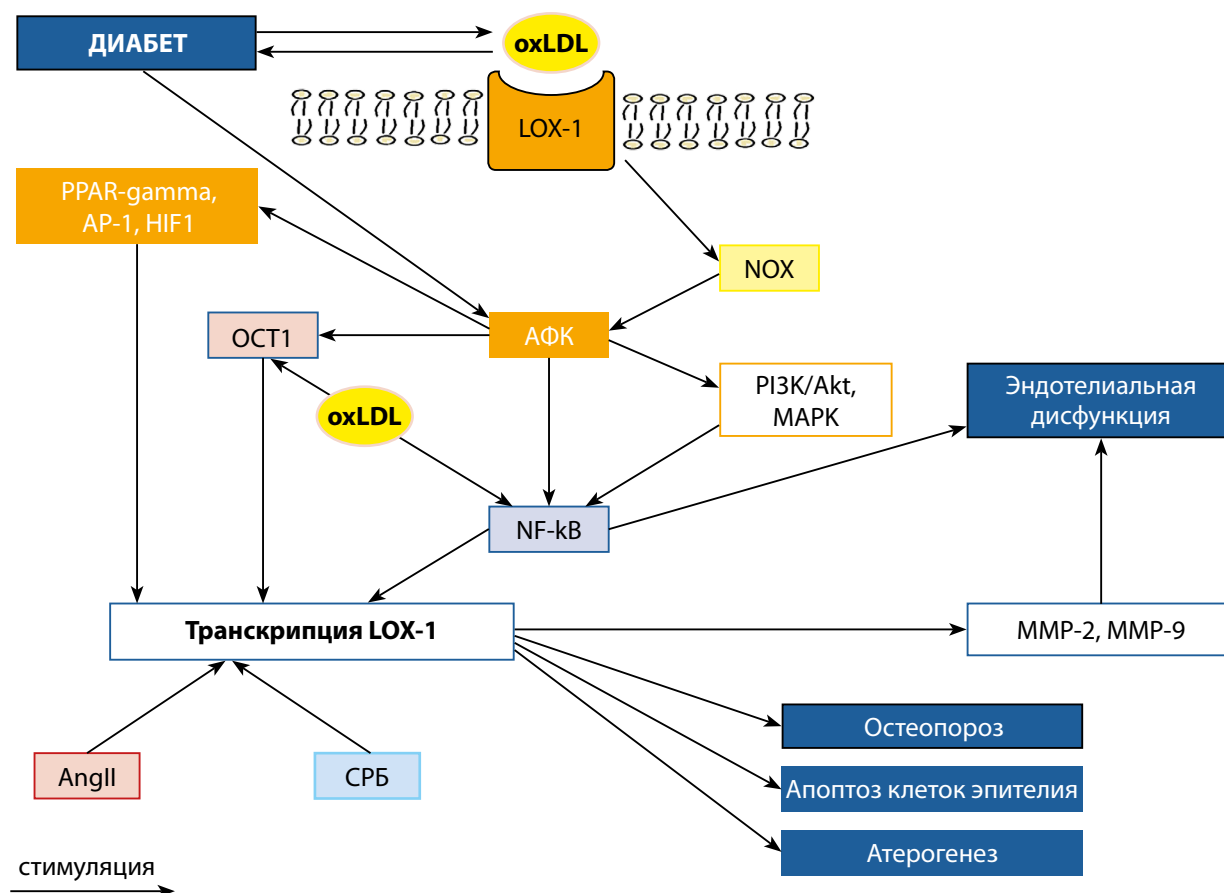


Рисунок 1. Схема взаимодействия ox-LDL с LOX-1.

Примечание. LOX1 — лектиноподобный окисленный рецептор липопротеина низкой плотности 1 (Lectin Like Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1); oxLDL — окисленный липопротеин низкой плотности (Oxidized Low Density Lipoprotein); NOX — NADPH-оксидаза (NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen) oxidase); PI3K/Akt — сигнальный путь PI3K (фосфатидилинозитол3-киназа) — Akt (протеинкиназа B) (PI3K (Phosphoinositide 3-kinases)-Akt (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, Protein kinase B alpha) signaling pathway); MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase); NFkB — ядерный фактор «каппа-В» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); OCT1 — октамерный транскрипционный фактор-1 (Octamer transcription factor 1); PPAR-gamma — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma); AP-1 — транскрипционный фактор активирующий белок-1 (activating protein-1); HIF1 — фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (Hypoxia-inducible factor 1-alpha); АФК — активные формы кислорода; MMP-2 — матриксная металлопротеиназа 2 (Matrix Metalloproteinase 2); MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9 (Matrix Metalloproteinase 9); Диабет — сахарный диабет; CRP — С-реактивный белок; Ang II — ангиотензин II.

и способствует субэндотелиальному накоплению модифицированных LDL [55].

Последующие эффекты ox-LDL, опосредованные взаимодействием с рецептором LOX-1 в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках или клетках иммунной системы происходят в результате активации NADPH оксидазы (NOX) с последующей генерацией ею реактивных радикалов кислорода, активирующих транскрипционный фактор NFkB — ключевой регулятор экспрессии гена *OLR1* (рис. 1) [56]. При патогенетически значимом выраженном воспалительном компоненте, в том числе при СД, окислительный стресс в клетках приводит к индукции нескольких сигнальных путей, запускающих продукцию и активацию и других транскрипционных факторов — OCT1, PPAR-gamma, AP-1, HIF1, усиливающих транскрипцию *OLR1* [57]. С другой стороны, окислительный стресс активирует сигнальные пути с участием PI3K/Akt, MAPK (p38, ERK и JNK), PKA, PKC, PTK и p66Shc), которые дополнительно активируют NFkB, увеличивающего экспрессию LOX-1; это приводит к дальнейшему усилению передачи сигналов с данного рецептора, увеличению продукции металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9), разви-

тию эндотелиальной дисфункции и индукции апоптоза клеток эндотелия [38, 58].

Повышенное образование ox-LDL у больных СД способствует прогрессированию заболевания. Механизм прогрессирования связан не только с обсуждаемыми выше сигнальными путями, активируемыми ox-LDL/LOX-1 в клетках эндотелия сосудов и иммунной системы, но и в результате непосредственной активации ox-LDL экспрессии модулятора cAMP-отвечающего элемента — CREM и индуцибельного раннего репрессора cAMP в бета-клетках поджелудочной железы [59]. В результате снижается экспрессия и инсулина, и противоапоптотического белка островков, приводя к прогрессированию СД2 [56]. Последствия взаимодействия ox-LDL с рецептором LOX-1 — эндоплазматический и окислительный стресс, распространяются и на пероциты, в которых нарушение функционирования митохондрий, аутофагия и последующая апоптотическая гибель манифестируют развитие диабетической ретинопатии при СД2, усиливающейся под влиянием ox-LDL-содержащих иммунных комплексов [60]. Такие комплексы образуются в результате повышения иммуногенности структурно модифицированных

частиц ox-LDL, стимулирующих образование аутоантител. Показано, что такие комплексы могут стимулировать образование коллагена IV мезангиальными клетками почки, способствуя развитию диабетической нефропатии [61], причем независимо от LOX-1 — с помощью иных механизмов.

Интересно, что и LOX-1 обладает потенциалом инициировать патогенетически значимые сигнальные пути вне взаимодействия со своим основным лигандом, ox-LDL. Этому способствует тот факт, что дополнительными лигандами LOX-1 могут являться другие агенты. К ним относятся С-реактивный белок и гликированные белки, способствующие гипергликемии, белки теплового шока HSP60 и HSP70, кардиолипид, декстран сульфат, микробы и апоптотические клетки [62]. Можно полагать, что и они способны, независимо от ox-LDL, индуцировать патогенетически значимые повреждения в органах-мишенях при СД2. Так, пока не известно, какие лиганды LOX-1 могут вызывать морфологические повреждения в тубулоинтерстициальной области почки, ассоциируемые и с высокой экспрессией рецептора, и с развитием диабетической нефропатии у больных СД2 [63].

Патогенетическая связь *OLR1* с СД2 подкрепляется и наличием сведений (хоть и немногочисленных) об ассоциации генетического полиморфизма *OLR1*, и развитием СД2. Есть данные, что *OLR1* участвует в генетическом контроле развития метаболического синдрома — предшественника СД. На индийской популяции показано, что у носителей аллели T *OLR1* rs3736234 (IVS4-73 C>T) риск развития метаболического синдрома почти в 15 раз выше. Также было обнаружено, что генотип риска TT *OLR1* rs3736234 (IVS4-73 C>T) в значительной степени связан с высоким ИМТ, что указывает на связь гена *OLR1* с ожирением [64]. В другом исследовании продемонстрировано, что полиморфизмы *OLR1* rs1050283 (UTR188C/T) и *OLR1* rs11053646 (K167N G501C) связаны с факторами риска (артериальное давление, уровень инсулина, индекс HOMA-IR) гестационного СД [65]. Более того, исследователи отмечают, что чувствительность к терапевтическому действию метформина при СД2 существенно зависит от генотипа *OLR1* rs11053646 (G501C), причем чаще это происходит в комбинации с вариантом OCT1 rs12208357 (R61C). Маркером положительного ответа на лечение метформином в группе больных СД2 оказался вариант CC полиморфизма OCT1 rs12208357 (R61C). Также у пациентов с СД2 генотип *OLR1* rs11053646 GC чаще сочетался с «метформин-позитивным» вариантом CC OCT1 rs12208357 [66]. Это исследование подчеркивает связь генов *OLR1*-OCT1 в патогенезе не только СД2,

но и в терапевтической эффективности использования метформина. Не исключено, что в основе этого — одна и та же патогенетическая связь двух генов, проявляющаяся при развитии целого ряда метаболических нарушений, включая развитие СД2, а именно: резкое повышение экспрессии гена *OCT1* — негативного регулятора экспрессии гена *NFκB* и положительного регулятора экспрессии гена *OLR1*.

Проведенный анализ обосновывает значение лиганда ox-LDL, его рецептора LOX-1 и генетических вариантов *OLR1* как взаимодействующих или независимых участников развития СД2 и его осложнений, а также патогенетически значимых маркеров течения и исхода заболевания и потенциальных терапевтических мишеней для разработки препаратов лечения СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циркулирующий ox-LDL, во взаимодействуя с его рецептором LOX-1 и независимо, вносит значительный вклад в развитие СД2, способствуя его прогрессированию. Увеличенная концентрация ox-LDL в циркуляторном русле и повышенная экспрессия его рецептора в тканях-мишенях повышает риск тяжелого течения СД2, приводя к характерным для заболевания дисфункции эндотелия (диабетическая ангиопатия) и поражению почек (диабетическая нефропатия).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Тема госзадания ФНКЦ РР «Полиморфные варианты генов врожденного иммунитета и структуры, ассоциированные с повреждением/патогеном, как факторы гетерогенности механизмов критических состояний и предиктивные биомаркеры прогноза их течения» FGWS-2022-0004.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию исследования и написание статьи.

Фетлам Д.Л. и Чумаченко А.Г. в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, поиске статей и анализе фактических данных, написании текста статьи. Писарев В.М. редактировал текст статьи, дополнял текст новыми ссылками, проверял и утверждал текст статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2018;14(6):491-509. doi: <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0045>
- Неймарк М.И., Клостер Е.А., Булганин А.А., и др. Применение меглюмина натрия сукцината при диабетическом кетоацидозе. // Общая реаниматология. — 2023. — Т. 19. — №3. — С.12-19. [Neimark MI, Kloster EA, Bulgain AA, et al. Meglumine Sodium Succinate in Diabetic Ketoacidosis. *General Reanimatology.* 2023;19(3):12-19. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-12-19>
- Kuzan A, Królewicz E, Kustrzeba-Wójcicka I, et al. How Diabetes and Other Comorbidities of Elderly Patients and Their Treatment Influence Levels of Glycation Products. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(12):7524. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19127524>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 — 2022 гг. // Сахарный диабет. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2):104-123 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>

5. Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., и др. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — №5. — С. 74-81. [Ershova AI, Al Rashi DO, Ivanova AA, et al. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):74-81. (In Russ.)]
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
7. Корниенко Е.А. Профилактика реперфузионных осложнений в лечении острого инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа. // *Общая реаниматология*. — 2019. — Т. 15. — №3. — С.4-18. [Kornienko EA. Prophylaxis of Reperfusion Complications in Treatment of Acute Myocardial Infarction in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *General Reanimatology*. 2019;15(3):4-18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-4-18>
8. Чумаченко А.Г., Григорьев Е.К., Писарев В.М. Вклад полиморфизма промоторной области гена *AGTR 1* в течение и исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью. // *Общая реаниматология*. — 2021. — Т.17. — №5. — С.35-51. [Chumachenko AG, Grigoriev EK, Pisarev VM. Contribution of *AGTR 1* Promoter Region Polymorphism to the Progression and Outcome of Sepsis in Patients with Various Comorbidities. *General Reanimatology*. 2021;17(5):35-51]. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-35-51>
9. Артыкбаева Г.М., Саатов Т.С. Взаимосвязь тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного вирусом SARS-CoV-2, и сахарного диабета (обзор литературы). // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т.26. — №1. — С. 66-74. [Artykbaeva GM, Saatov TS. Relationship between severe acute respiratory syndrome caused by SARS- coronavirus 2 and diabetes mellitus (review). *Diabetes mellitus*. 2023;26(1):66-74. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12900>
10. Rey-Reñones C, Martinez-Torres S, Martín-Luján FM, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2022;10(9):2089. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092089>
11. Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 404-417. [Mokrysheva NG, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Analysis of risk factors for COVID-19-related fatal outcome in 337991 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in 2020–2022 years: Russian nationwide retrospective study. *Diabetes mellitus*. 2022;25(5):404-417. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12954>
12. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-899. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3525-8>
13. Shojima N, Yamauchi T. Progress in genetics of type 2 diabetes and diabetic complications. *J Diabetes Investig*. 2023;14(4):503-515. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13970>
14. Bonilha I, Hajdich E, Luchiar B, Nadruz W, Le Goff W, Sposito AC. The Reciprocal Relationship between LDL Metabolism and Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolites*. 2021;11(12):807. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo11120807>
15. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):122. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
16. Jin JL, Zhang HW, Cao YX, et al. Association of small dense low-density lipoprotein with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease and diabetes: a prospective, observational cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01015-6>
17. Gerber PA, Thalhammer C, Schmied C, et al. Small, dense LDL particles predict changes in intima media thickness and insulin resistance in men with type 2 diabetes and prediabetes—a prospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(8):e72763. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072763>
18. Dannecker C, Wagner R, Peter A, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Associated With Insulin Secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1576-1584. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab147>
19. Frangie C, Daher J. Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis (Review). *Biomed Rep*. 2022;16(6):53. doi: <https://doi.org/10.3892/br.2022.1536>
20. Takahashi Y, Zhu H, Yoshimoto T. Essential roles of lipoxygenases in LDL oxidation and development of atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(3-4):425-431. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.425>
21. Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, et al. Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:5245308. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/5245308>
22. Poznyak AV, Grechko AV, Orekhova VA, et al. NADPH Oxidases and Their Role in Atherosclerosis. *Biomedicines*. 2020;8(7):206. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070206>
23. Poznyak AV, Nikiforov NG, Markin AM, et al. Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis. *Front Pharmacol*. 2021;11:613780. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.61378>
24. Iuliano L. Pathways of cholesterol oxidation via non-enzymatic mechanisms. *Chem Phys Lipids*. 2011;164(6):457-468. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2011.06.006>
25. Toma L, Stancu CS, Sima AV. Endothelial Dysfunction in Diabetes Is Aggravated by Glycated Lipoproteins; Novel Molecular Therapies. *Biomedicines*. 2020;9(1):18. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010018>
26. Lin J. Low-Density Lipoprotein: Biochemical and Metabolic Characteristics and Its Pathogenic Mechanism. *IntechOpen*. 2020. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.86872>
27. Volobueva A, Zhang D, Grechko AV, Orekhov AN. Foam cell formation and cholesterol trafficking and metabolism disturbances in atherosclerosis. *Cor et Vasa*. 2019;61(1):48-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2018.06.006>
28. Aoki Y, Dai H, Furuta F, et al. LOX-1 mediates inflammatory activation of microglial cells through the p38-MAPK/NF-κB pathways under hypoxic-ischemic conditions. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):126. doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01048-w>
29. Munno M, Mallia A, Greco A, et al. Radical Oxygen Species, Oxidized Low-Density Lipoproteins, and Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1: A Vicious Circle in Atherosclerotic Process. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(5):583. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox13050583>
30. Kim EJ, Ramachandran R, Wierzbicki AS. Lipidomics in diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022;29(2):124-130. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000704>
31. Bandet CL, Tan-Chen S, Bourron O, et al. Sphingolipid Metabolism: New Insight into Ceramide-Induced Lipotoxicity in Muscle Cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):479. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20030479>
32. Neeland JJ, Singh S, McGuire DK, et al. Relation of plasma ceramides to visceral adiposity, insulin resistance and the development of type 2 diabetes mellitus: the Dallas Heart Study. *Diabetologia*. 2018;61(12):2570-2579. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4720-1>
33. Gaggini M, Pingitore A, Vassalle C. Plasma Ceramides Pathophysiology, Measurements, Challenges, and Opportunities. *Metabolites*. 2021;11(11):719. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo11110719>
34. J Hoy AJ, Stark R, et al. Ceramides contained in LDL are elevated in type 2 diabetes and promote inflammation and skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62(2):401-410. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0686>
35. Lubrano V, Balzan S, Papa A. LOX-1 variants modulate the severity of cardiovascular disease: state of the art and future directions. *Mol Cell Biochem*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04859-0>
36. El-Hajjar L, Hindieh J, Andraos R, et al. Myeloperoxidase-Oxidized LDL Activates Human Aortic Endothelial Cells through the LOX-1 Scavenger Receptor. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2837. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052837>
37. Mango R, Biocca S, del Vecchio F, et al. In vivo and in vitro studies support that a new splicing isoform of OLR1 gene is protective against acute myocardial infarction. *Circ Res*. 2005;97(2):152-8. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000174563.62625>

38. Barreto J, Karathanasis SK, Remaley A, Sposito AC. Role of LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1) as a Cardiovascular Risk Predictor: Mechanistic Insight and Potential Clinical Use. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):153-166. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315421>
39. Thakkar S, Wang X, Khaidakov M, et al. Structure-based Design Targeted at LOX-1, a Receptor for Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Sci Rep.* 2015;5:16740. doi: <https://doi.org/10.1038/srep16740>
40. Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(7):218. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox8070218>
41. Akhmedov A, Sawamura T, Chen CH, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021;42(18):1797-1807. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa770>
42. Stein S, Matter CM. Protective roles of SIRT1 in atherosclerosis. *Cell Cycle.* 2011;10(4):640-647. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.10.4.14863>
43. Shao D, Di Y, Lian Z, et al. Grape seed proanthocyanidins suppressed macrophage foam cell formation by miRNA-9 via targeting ACAT1 in THP-1 cells. *Food Funct.* 2020;11(2):1258-1269. doi: <https://doi.org/10.1039/c9fo02352f>
44. Dai Y, Zhang Z, Cao Y, et al. MiR-590-5p Inhibits Oxidized- LDL Induced Angiogenesis by Targeting LOX-1. *Sci Rep.* 2016;6:22607. doi: <https://doi.org/10.1038/srep22607>
45. Hermonat PL, Zhu H, Cao M, Mehta JL. LOX-1 transcription. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25(5):393-400. doi: <https://doi.org/10.1007/s10557-011-6322-8>
46. Luo P, Zhang WF, Qian ZX, et al. MiR-590-5p-mediated LOX-1 upregulation promotes Angiotensin II-induced endothelial cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;471(4):402-408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.02.074>
47. He PP, OuYang XP, Li Y, et al. MicroRNA-590 inhibits lipoprotein lipase expression and prevents atherosclerosis in apoE knockout mice. *PLoS ONE.* 2015;10:e0138788. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138788>
48. Wróblewski A, Strycharz J, Osajka K, et al. Dysregulation of Inflammation, Oxidative Stress, and Glucose Metabolism-Related Genes and miRNAs in Visceral Adipose Tissue of Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Sci Monit.* 2023;29:e939299. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.939299>
49. Tsai CH, Huang PJ, Lee IT, et al. Endothelin-1-mediated miR-let-7g-5p triggers interleukin-6 and TNF- α to cause myopathy and chronic adipose inflammation in elderly patients with diabetes mellitus. *Aging (Albany NY).* 2022;14(8):3633-3651. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.204034>
50. Jankauskas SS, Gambardella J, Sardu C, et al. Functional Role of miR-155 in the Pathogenesis of Diabetes Mellitus and Its Complications. *Noncoding RNA.* 2021;7(3):39. doi: <https://doi.org/10.3390/ncrna7030039>
51. Papadopoulos KI, Papadopoulou A, Aw TC. MicroRNA-155 mediates endogenous angiotensin II type 1 receptor regulation: implications for innovative type 2 diabetes mellitus management. *World J Diabetes.* 2023;14(9):1334-1340. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv14i9.1334>
52. Chen Y, Sun C, Lu J, et al. MicroRNA-590-5p antagonizes the inhibitory effect of high glucose on osteoblast differentiation by suppressing Smad7 in MC3T3-E1 cells. *J Int Med Res.* 2019;47(4):1740-1748. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060519830212>
53. Favre D, Niederhauser G, Fahmi D, et al. Role for inducible cAMP early repressor in promoting pancreatic beta cell dysfunction evoked by oxidative stress in human and rat islets. *Diabetologia.* 2011;54(9):2337-2346. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2165-x>
54. Foroumandi E, Kheirouri S, Nosrati R, Ghodsi R. Association of dietary intake, medication and anthropometric indices with serum levels of advanced glycation end products, caspase-3, and matrix metalloproteinase-9 in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(1):719-725. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00803-5>
55. Janjusevic M, Fluca AL, Gagno G, et al. Old and Novel Therapeutic Approaches in the Management of Hyperglycemia, an Important Risk Factor for Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2336. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23042336>
56. Shaw DJ, Seese R, Ponnambalam S, Ajjan R. The role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in vascular pathology. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11(6):410-8. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164114547704>
57. Xu S, Ogura S, Chen J, et al. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(16):2859-2872. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1194-z>
58. Balzan S, Lubrano V. LOX-1 receptor: A potential link in atherosclerosis and cancer. *Life Sci.* 2018;198:79-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.02.024>
59. Bonilha I, Hajduch E, Luchini B, et al. The Reciprocal Relationship between LDL Metabolism and Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolites.* 2021;11(12):807. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo11120807>
60. Fu D, Yu JY, Wu M, et al. Immune complex formation in human diabetic retina enhances toxicity of oxidized LDL towards retinal capillary pericytes. *J Lipid Res.* 2014;55(5):860-869. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M045401>
61. Abdelsamie SA, Li Y, Huang Y, et al. Oxidized LDL immune complexes stimulate collagen IV production in mesangial cells via Fc gamma receptors I and III. *Clin Immunol.* 2011;139(3):258-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.01.016>
62. Truthe S, Klassert TE, Schmelz S, et al. Role of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Inflammation and Pathogen-Associated Interactions. *J Innate Immun.* 2024;16(1):105-132. doi: <https://doi.org/10.1159/000535793>
63. Yamamoto N, Toyoda M, Abe M, et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the tubulointerstitial area likely plays an important role in human diabetic nephropathy. *Intern Med.* 2009;48(4):189-194. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1251>
64. Jamatia E, Lali P, Koner BC, et al. OLR1 Gene Polymorphism and Oxidized LDL Levels in Metabolic Syndrome in Indian Population. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(4):530-534. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_112_18
65. Aydemir B, Baykara O, Cinemre FB, et al. LOX-1 gene variants and maternal levels of plasma oxidized LDL and malondialdehyde in patients with gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(3):517-27. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3851-6>
66. Bernstein LM, Iyevleva AG, Vasilyev D, et al. Genetic polymorphisms potentially associated with response to metformin in postmenopausal diabetics suffering and not suffering with cancer. *Cell Cycle.* 2013;12(23):3681-8. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.26868>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Писарев Владимир Митрофанович**, д.м.н., профессор [Vladimir M. Pisarev, MD, PhD, Professor]; 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2 [address: Petrovka street, 25/2, 107031 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5729-9846>; ResearcherID: E-1373-2012; Scopus Author ID: 7006540472; eLibrary SPIN: 1605-3144; e-mail: vpisarev@gmail.com

Фетлам Дмитрий Леонидович [Dmitry L. Fetlam]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5477-4920>; eLibrary SPIN: 5273-4406; e-mail: dmfetlam@yandex.ru

Чумаченко Анастасия Геннадьевна, к.б.н. [Anastasya G. Chumachenko PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6279-2849>; ResearcherID: B-1531-2015; Scopus Author ID: 357211375453; eLibrary SPIN: 4093-1091; e-mail: a_chumachenko@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Фетлам Д.Л., Чумаченко А.Г., Писарев В.М. Значение окисленных липопротеинов низкой плотности и их рецепторов LOX-1 при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 589-597. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13203>

TO CITE THIS ARTICLE:

Fetlam DL, Chumachenko AG, Pisarev VM. The Significance of Oxidized Low-Density Lipoproteins and Receptors LOX-1 in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):589-597. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13203>