

РЕАГИН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ НА УРОВЕНЬ ИНСУЛИНА ПРИ НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНТИГЕННЫХ ДЕТЕРМИНАНТ ГРУПП КРОВИ (В СИСТЕМЕ АВ0)

Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И.,
Криволапова Э.Г.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. В работе показано, что у лиц с разными группами крови и уровнем глюкозы имеются индивидуальные реакции индукции IgE к инсулину. Так, 0 (I) группа крови при понижении уровня глюкозы ниже 4 ммоль/л демонстрировала самые высокие значения IgE к инсулину — $124,83 \pm 67,9$ кЕ/л. Такие значения характерны для А (II) и В (III) групп крови при глюкозе в норме. У В (III) группы крови при глюкозе ниже 4 ммоль/л наблюдалась самая низкая индукция инсулина — $0,85 \pm 0,05$ мкЕ/мл, а продукция IgE к инсулину повышалась в 80 раз, составляя $113,0 \pm 56,0$ кЕ/л. На первых стадиях нарушений углеводного обмена (глюкоза 6,0–7,6 ммоль/л), «пограничной ситуации», выработка инсулина у 0 (I) и А (II) групп крови повышается в 3 раза, в то время как у В (III) группы крови уровень инсулина находится практически в норме — $12,3 \pm 3,7$, а IgE к инсулину — наименьший — $27,2 \pm 9,08$ кЕ/л, что в 5 раз ниже контрольной ситуации для В (III) группы крови. Однако все три группы крови на повышение уровня глюкозы и инсулина в крови, а также при выраженном диабете 2 типа реагируют понижением продукции специфических IgE к инсулину.

Ключевые слова: специфический иммуноглобулин E, IgE, антитела, группы крови (ABO), антигенные детерминанты, сахарный диабет, нарушения углеводного обмена, инсулин

REAGIN-SPECIFIC RESPONSE TO INSULIN LEVEL IN CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IS DEPENDENT ON THE BLOOD GROUP ABO ANTIGENIC DETERMINANTS

Telesmanich N.R., Konovalchik M.A., Mikashinovich Z.I.,
Krivolapova E.G.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. The paper presents evidence that the individuals with different blood groups and glucose levels exhibit individual IgE reagin responses to insulin. Thus, the persons with 0 (I) blood group showed the highest

Адрес для переписки:

Коновальчик Мария Алексеевна
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
344010, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Петренко, 6/184.
Тел.: 8 (928) 763-63-20.
E-mail: mariya_konovalchik@mail.ru

Address for correspondence:

Konovalchik Maria A.
Rostov State Medical University
344010, Russian Federation, Rostov-on-Don, Petrenko str., 6,
apt 184.
Phone: 7 (928) 763-63-20.
E-mail: mariya_konovalchik@mail.ru

Образец цитирования:

Н.Р. Телесманич, М.А. Коновальчик, З.И. Микашинович, Э.Г. Криволапова «Реагин-специфическая реакция на уровень инсулина при нарушениях углеводного обмена в зависимости от антигенных детерминант групп крови (в системе АВ0)» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 4. С. 589-596. doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-589-596

© Телесманич Н.Р. и соавт., 2018

For citation:

N.R. Telesmanich, M.A. Konovalchik, Z.I. Mikashinovich, E.G. Krivolapova "Reagin-specific response to insulin level in carbohydrate metabolism disorders is dependent on the blood group ABO antigenic determinants", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 4, pp. 589-596. doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-589-596

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-4-589-596

values of anti-insulin-specific IgE (124.83 ± 67.9 kE/L) when their glucose level was under 4 mmol/l. Such values are characteristic to the patients with A (II) and B (III) blood groups with normal glucose levels. Among subjects with B (III) blood group showing decreased glucose values (< 4 mmol/L), the lowest insulin induction (0.85 ± 0.05 mkE/ml) was observed, and the IgE production to insulin increased 80-fold, reaching 113.0 ± 56.0 kE/L. At the first ("borderline") stage of carbohydrate metabolism disorders (glucose levels 6.0 to 7.6 mmol/L), the insulin production is increased 3-fold in O (I) and A (II) blood groups, whereas insulin levels in persons with B(III) blood group are near-normal (12.3 ± 3.7), and IgE antibodies to insulin show lowest levels (27.2 ± 9.08 kE/L), thus being 5 times lower when compared to the persons with B (III) blood group. However, carriers of all three group antigens and patients with expressed type 2 diabetes respond to increased glucose and insulin levels in blood by decreased production of specific IgE antibodies to insulin.

Keywords: specific IgE, IgE, antibodies, blood group (ABO), antigenic determinants, diabetes, carbohydrate metabolism disorders, insulin

Введение

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о важной роли иммунного воспаления в развитии сахарного диабета 2 типа (СД2). Показано, что у пациентов с СД 2 типа обнаруживается воспаление низкой степени выраженности за годы до первых клинических проявлений. В последнее время практически сформировалось воззрение, что усиление IgE-поликлонального ответа и противовоспалительных цитокинов считают маркером экспансии Th2 и развитием иммунной системы по аллергическому типу, что понижает риск развития сахарного диабета 1 типа (СД1). И наоборот, пациенты, болеющие СД1, мало подвержены аллергии [14]. Существует мнение, что у лиц с разными группами крови (ABO) могут быть различия в индивидуальном уровне адаптивной реакции организма. Для обладателей группы крови А (II) характерно наибольшее содержание инсулина и кортизола в сыворотке крови, а метаболический профиль лиц с АВ (IV) может характеризоваться наибольшим содержанием глюкозы [5]. Уже известно, что у лиц 0 (I) группы крови в 3 раза чаще встречается язвенная болезнь желудка. Антигены А (II) и В (III) групп крови необходимы мембранам клеток слизистой оболочки желудка в обеспечении их устойчивости к действию соляной кислоты, их присутствие мешает заселению желудка *Helicobacter pylori* [1]. По всей видимости, этими же факторами обусловлена подверженность другим инфекционным заболеваниям [7, 9].

Цель работы — анализ уровня специфических IgE к инсулину в зависимости от группоспецифичности антигенов крови у людей с различными показателями уровня глюкозы в крови.

Материалы и методы

Исследования проводили с ноября 2015 по декабрь 2016 года. В исследовании участвовали 110 человек с 0 (I), А (II), В (III) группами крови.

Весь контингент был разделен на 4 подгруппы. Подгруппа 0 — контрольная группа; подгруппа 1 — показатели глюкозы и гликозилирован-

ного гемоглобина (HbA1c) по нижней границе нормы и ниже нормы (глюкоза 2,2-4,1 ммоль/л; HbA1c 3,7-5%); подгруппа 2 — показатели глюкозы и гликозилированного Hb по верхней границе нормы и тенденции к превышению нормы (глюкоза 6,2-7,8 ммоль/л; HbA1c 5,9-6,9%); подгруппа 3 — выраженное нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза 8-20,3 ммоль/л; HbA1c 6,7-13,6%).

0 (I) группа крови была определена у 41 человека. Глюкоза и HbA1c выше нормы наблюдались у 30 человек: подгруппа 2 (глюкоза 6,2-7,6 ммоль/л), $n = 11$ и подгруппа 3 (глюкоза 8,0-20,3 ммоль/л), $n = 14$. Всего с нарушением углеводного обмена — подгруппа 2 + подгруппа 3 — 73%, $n = 25$. Из них с диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» (СД2) — 19 (46%) человек в возрасте от 48 до 79 лет — 5 человек подгруппы 2 и 14 человек подгруппы 3. «Сахарный диабет 1-го типа» (СД1) — 5 (12%) человек — попали в подгруппу 3 в возрасте 19-34 лет. Подгруппа 1 — с пониженным уровнем глюкозы (3,0-4,1 ммоль/л), $n = 4$ (10%) (табл. 1).

А (II) группа крови определена у 31 человека. Глюкоза выше нормы обнаружена у 18 человек: подгруппа 2 (глюкоза 6,2-7,8 ммоль/л), $n = 10$ и подгруппа 3 (глюкоза 8,2-16,0 ммоль/л), $n = 8$. Всего с нарушением углеводного обмена — подгруппа 2 + подгруппа 3 — 58%, $n = 18$. Из них СД2 — 12 (39%) человек в возрасте 45-78 лет — 4 человека подгруппы 2 и 8 — подгруппы 3. СД1 — 2 (6%) человека попали в подгруппу 2 в возрасте 26-27 лет. Подгруппа 1 — с пониженным уровнем глюкозы (2,9-4,0 ммоль/л), $n = 5$ (16%) (табл. 2).

В (III) группа крови определена у 38 человек, из них у 22 глюкоза выше нормы: подгруппа 2 (глюкоза 6,2-6,9 ммоль/л), $n = 9$ и подгруппа 3 (глюкоза 7,4-17,5 ммоль/л), $n = 13$. Всего с нарушением углеводного обмена (подгруппа 2 + подгруппа 3) — 58%, $n = 22$. Из них СД2 — 13 (34%) человек в возрасте 24-74 лет только подгруппы 3; СД1 — 0%. Подгруппа 1 (2,2-3,2 ммоль/л — глюкоза ниже нормы), $n = 2$ (5%) (табл. 3).

Для определения групп крови человека системы АВ0 использовали моноклональные антитела

ТАБЛИЦА 1. СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗНАЧЕНИЙ СПЕЦИФИЧЕСКОГО IgE К ИНСУЛИНУ И ГЛЮКОЗЫ У ЛЮДЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С 0 (I) ГРУППОЙ КРОВИ ($\bar{X} \pm m$)

TABLE 1. AVERAGE VALUES OF SPECIFIC IgE VALUES FOR INSULIN AND GLUCOSE IN PEOPLE WITH IMPAIRED CARBOHYDRATE METABOLISM WITH 0 (I) BLOOD GROUP ($\bar{X} \pm m$)

Показатель Index	Контрольная группа (n = 7) глю (4,3-6,0 ммоль/л) HbA1c (4,9-5,7%) Control group (n = 7) Glu (4,3-6,0 mmol/l) HbA1c (4,9-5,7%)	Подгруппа 1 (n = 4) глю (3,0-4,1 ммоль/л) HbA1c (4,2-5,0%) Subgroup 1 (n = 4) Glu (3,0-4,1 mmol/l) HbA1c (4,2-5,0%)	Подгруппа 2 (n = 11) глю (6,2-7,6 ммоль/л) HbA1c (5,9-6,8%) Subgroup 2 (n = 11) Glu (6,2-7,6 mmol/l) HbA1c (5,9-6,8%)	Подгруппа 3 (n = 14) глю (8,0-20,3 ммоль/л) HbA1c (6,8-13,6%) Subgroup 3 (n = 14) Glu (8,0-20,3 mmol/l) HbA1c (6,8-13,6%)
Глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л) Glucose (4,2-6,1 mmol/l)	5,07±0,20	3,8±0,27 p < 0,05	6,9±0,15 p < 0,05	11,0±1,1 p > 0,05
HbA1c (4,0-6,2%)	5,29±0,09	4,7±0,18 p < 0,05	6,4±0,08 p < 0,05	8,5±0,6 p > 0,05
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л) Specific IgE to insulin (0-50 kE/l)	49,94±16,09	124,83±67,9 p > 0,05	42,2±8,7 p < 0,05	33,3±8,6 p < 0,05
Инсулин (2-25 мкЕ/мл) Insulin (2-25 mkE/ml)	4,6±1,7	5,9±3,87 p < 0,05	16,5±3,6 p < 0,05	18,0±5,0 p > 0,05
IgE инс/инс IgE to insulin/insulin	10,9	21,2	2,6	1,85

Примечание. p – достоверно относительно контрольной группы. Подгруппа 1 – нижняя граница нормы, ниже нормы. Подгруппа 2 – верхняя граница нормы и тенденция к превышению нормы. Подгруппа 3 – выраженное нарушение толерантности к глюкозе.

Note. p, significantly relative to the control group. Subgroup 1, the lower limit of normal, below normal. Subgroup 2, upper limit of normal and a tendency to exceed the norm. Subgroup 3, marked glucose intolerance.

класса IgM мышинных гибридом анти-А, анти-В, анти-АВ в реакции прямой гемагглютинации на плоскости «ЭритроТест™ – цоликлоны» (производство ООО «Гематолог», Москва).

Концентрацию инсулина определяли твердофазным сэндвич методом, двухстадийным ИФА в сыворотке крови. Показатели нормы – 2-25 мкЕ/мл.

Уровни специфического IgE определяли твердофазным неконкурентным непрямым методом в сыворотке крови (IgE-Ат-ИФА) серии «ИммуноТекс» (г. Ставрополь). Показатели нормы – 0-50 КЕ/л.

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом без депротеинизации, использовали набор реагентов (производитель ООО «Ольвекс Диагностикум», Санкт-Петербург). Показатели нормы – 4,2-6,1 ммоль/л.

Процентное содержание гликогемоглобина (HbA1c) в крови определяли с помощью набора «Гликогемотест» (Москва), который применяют для диагностики латентной (скрытой) формы сахарного диабета. Показатели нормы – 4,0-6,2%.

Верификация, диагноз заболевания и степень компенсации углеводного обмена осуществлялись квалифицированными специалистами г. Ростова-на-Дону согласно рекомендациям ВОЗ (1999) и «Национальным стандартам оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом».

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программного пакета Statistica версии 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, США) с определением средней величины (M), средней ошибки средней величины (m). Статистическая значимость различий между сравниваемыми показателями определяли с помощью парного t-критерия Стьюдента. При сравнении динамики показате-

ТАБЛИЦА 2. СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗНАЧЕНИЙ СПЕЦИФИЧЕСКОГО IgE К ИНСУЛИНУ И ГЛЮКОЗЫ У ЛЮДЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С А (II) ГРУППОЙ КРОВИ ($\bar{X} \pm m$)

TABLE 2. AVERAGE VALUES OF SPECIFIC IgE VALUES FOR INSULIN AND GLUCOSE IN PEOPLE WITH IMPAIRED CARBOHYDRATE METABOLISM WITH A (II) BLOOD GROUP ($\bar{X} \pm m$)

Показатель Index	Контрольная группа (n = 8) глю (4,2-6,0 ммоль/л) HbA1c (4,8-5,7%) Control group (n = 8) Glu (4,2-6,0 mmol/l) HbA1c (4,8-5,7%)	Подгруппа 1 (n = 5) глю (2,9-4,0 ммоль/л) HbA1c (4,2-4,8%) Subgroup 1 (n = 5) Glu (2,9-4,0 mmol/l) HbA1c (4,2-4,8%)	Подгруппа 2 (n = 10) глю (6,2-7,8 ммоль/л); HbA1c (5,9-6,9%) Subgroup 2 (n = 10) Glu (6,2-7,8 mmol/l) HbA1c (5,9-6,9%)	Подгруппа 3 (n = 8) глю (8,2-16,0 ммоль/л); HbA1c (7,0-11,3%) Subgroup 3 (n = 8) Glu (8,2-16,0 mmol/l) HbA1c (7,0-11,3%)
Глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л) Glucose (4,2-6,1 mmol/l)	4,8±0,2	3,42±0,18 p < 0,05	6,9±0,2 p > 0,05	11,0±0,9 p > 0,05
HbA1c (4,0-6,2%)	5,2±0,1	4,42±0,11 p > 0,05	6,4±0,13 p > 0,05	8,5±0,5 p > 0,05
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л) Specific IgE to insulin (0-50 kE/l)	93,3±43,6	31,5±6,9 p > 0,05	75,5±35,4 p > 0,05	22,0±3,6 p > 0,05
Инсулин (2-25 мкЕ/мл) Insulin (2-25 mkE/ml)	7,3±3,3	10,86±7,5 p > 0,05	20,0±9,0 p > 0,05	18,7±12,2 p > 0,05
IgE инс/инс IgE to insulin/insulin	12,8	2,9	3,8	1,2

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

лей в каждой группе до и после окончания периода наблюдения использовали расчет t-критерия для зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В норме (контрольная группа) уровень инсулина для 0 (I) группы крови характеризовался наименьшим уровнем продукции — $4,6 \pm 1,7$ мкЕ/мл (табл. 1). А (II) группа крови имела более высокие средние значения уровня инсулина в сыворотке крови — $7,3 \pm 3,3$ мкЕ/мл (табл. 2). В (III) характеризовалась наибольшим уровнем инсулина и составила $10,7 \pm 2,2$ мкЕ/мл (табл. 3). Ранее нами были описаны закономерности IgE-поликлонального ответа при нарушениях углеводного обмена в зависимости от антигенов группы крови [8].

Уровень специфического IgE к инсулину в норме (контрольная группа) распределился следующим образом: 0 (I) группа крови — $49,94 \pm 16,09$ кЕ/л — это самые низкие значения [норма 0-50 кЕ/л]. А (II) — уровень IgE к инсулину

был в два раза выше и составил $93,3 \pm 43,6$ кЕ/л. В (III) — имела самые высокие цифры IgE к инсулину — $113,0 \pm 56,0$ кЕ/л.

Если оценить отношение между уровнем продукции специфических IgE к инсулину и уровнем продукции инсулина (IgEинс/инс), то мы получим для контрольной группы следующие цифры: 0 (I) группа крови — IgE к инсулину продуцируется в 10,9 раза больше, чем инсулина; для А (II) IgE к инсулину продуцируется в 12,8 раза больше, чем инсулина; для В (III) группы крови IgE к инсулину продуцируется в 10,6 раза больше, чем инсулина.

Таким образом, в контрольной группе, имеющей нормальный уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина, которая в наших исследованиях была представлена ($n = 33$), IgE к инсулину продуцируется в 11-12 раз больше, чем самого инсулина, независимо от детерминированности групп крови, хотя по степени индукции инсулина и IgE к инсулину между группами крови существуют закономерные отличия.

ТАБЛИЦА 3. СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗНАЧЕНИЙ СПЕЦИФИЧЕСКОГО IgE К ИНСУЛИНУ И ГЛЮКОЗЫ У ЛЮДЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С В (III) ГРУППОЙ КРОВИ ($\bar{X} \pm m$)

TABLE 3. AVERAGE VALUES OF SPECIFIC IgE VALUES FOR INSULIN AND GLUCOSE IN PEOPLE WITH IMPAIRED CARBOHYDRATE METABOLISM WITH B (III) BLOOD GROUP ($\bar{X} \pm m$)

Показатель Index	Контрольная группа (n = 14) глю (4,2-6,1 ммоль/л) HbA1c (4,8-5,9%) Control group (n = 14) Glu (4,2-6,1 mmol/l) HbA1c (4,8-5,9%)	Подгруппа 1 (n = 2) глю (2,2-3,2 ммоль/л) HbA1c (3,7-4,3%) Subgroup 1 (n = 2) Glu (2,2-3,2 mmol/l) HbA1c (3,7-4,3%)	Подгруппа 2 (n = 9) глю (6,2-6,9 ммоль/л) HbA1c (5,9-6,5%) Subgroup 2 (n = 9) Glu (6,2-6,9 mmol/l) HbA1c (5,9-6,5%)	Подгруппа 3 (n = 13) глю (7,4-17,5 ммоль/л) HbA1c (6,7-12,0%) Subgroup 3 (n = 13) Glu (7,4-17,5 mmol/l) HbA1c (6,7-12,0%)
Глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л) Glucose (4,2-6,1 mmol/l)	4,9±0,2	2,7±0,5 p < 0,05	6,5±0,09 p < 0,05	10,6±0,9 p < 0,05
HbA1c (4,0-6,2 %)	5,2±0,09	4,0±0,30 p < 0,05	6,2±0,07 p < 0,05	8,3±0,5 P < 0,05
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л) Specific IgE to insulin (0-50 kE/l)	113,0±56,0	67,9±13,1	27,2±9,08 p > 0,05	31,2±6,7 p > 0,05
Инсулин (2-25 мкЕ/мл) Insulin (2-25 mkE/ml)	10,7±2,2	0,85±0,05	12,3±3,7 p > 0,05	21,0±5,0 p > 0,05
IgE инс/инс IgE to insulin/insulin	10,6	80,0	2,2	1,5

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

Подгруппа 1, имеющая уровень глюкозы и HbA1c ниже нормы в 0 (I) и А (II) группе крови характеризовалась уровнем инсулина незначительно выше контрольной группы (табл. 1, 2); В (III) – самыми низкими значениями – $0,85 \pm 0,05$ мкЕ/мл (табл. 3), что в 8 раз ниже, чем у первых двух групп и ниже данных контроля в 125 раз.

Самые высокие значения IgE к инсулину при пониженном уровне глюкозы – 3-4 ммоль/л демонстрировала 0 (I) группа крови (табл. 1) – $124,83 \pm 67,9$ кЕ/л, то есть при пониженном уровне глюкозы у 0 (I) группы крови уровень специфических IgE к инсулину достигал значений этого параметра контрольной группы А (II) и В (III) группы крови, который у них в контрольной группе (при глюкозе до 6,0 ммоль/л) составлял $93,3 \pm 43,6$ кЕ/л (табл. 2) и $113,0 \pm 56,0$ кЕ/л соответственно (табл. 3), в то время как уровень инсулина был почти на уровне контрольной группы 0 (I) группы крови, при незначительном повышении с 4,6 до 5,9 соответственно. У А (II) и В (III) групп крови при низкой глюкозе понижался и уровень IgE к инсулину.

Можно предположить, что в связи с низкой продукцией инсулина и специфических IgE к инсулину, характерных для 0 (I) группы крови в норме генетически, низкий уровень глюкозы нормализует продукцию IgE специфических к инсулину антител, и данное соотношение наиболее физиологично для этой группы крови. В то время как у В (III) группы крови при низком уровне глюкозы (2-3 ммоль/л) индукция инсулина резко снижается, а уровень IgE специфических антител остается высоким. В результате этой ситуации IgE к инсулину продуцируется в 80 раз больше, чем самого инсулина (табл. 3). В (III) группа крови является индикатором, свидетельствующим о нарушении физиологически обоснованного соотношения анализируемых параметров и, по всей вероятности, дефицит глюкозы переносится В (III) группой крови значительно тяжелее, чем 0 (I). Напомним, что в контрольной группе для В (III) группы крови отношение $IgE_{инс/инс} = 10,6$.

Пониженный уровень глюкозы (3-4 ммоль/л) незначительно индуцирует уровень инсулина у А (II) группы крови (табл. 2), в то время как IgE

специфические антитела понижаются в 3 раза по сравнению с контрольной группой и с другими группами крови этой подгруппы. Данная ситуация приводит к тому, что IgE к инсулину продуцируется только в 2,9 раза больше, чем инсулина, что значительно ниже данного соотношения, вычисленному нами для контрольной группы нормы ($IgE_{инс}/инс = 12,8$).

Подгруппа 2 включает контингент, имеющий уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина по верхней границе нормы и тенденции к превышению нормы, можно назвать это пограничным состоянием. В этой ситуации (подгруппа 2), В (III) группа крови (табл. 3) имеет наименьший уровень продукции инсулина и IgE к инсулину, отношение $IgE_{инс}/инс = 2,2$. Наибольший уровень инсулина и IgE к инсулину вырабатывает А (II) группа крови (табл. 2), отношение $IgE_{инс}/инс = 3,8$. 0 (I) группа крови в подгруппе 2 занимает среднюю позицию (табл. 1), отношение $IgE_{инс}/инс = 2,6$. Таким образом, в подгруппе 2 отношение $IgE_{инс}/инс$ адекватно отражает уровень продукции инсулина и IgE, но наименьшую индукцию инсулина и IgE к инсулину при повышении глюкозы имеет В (III) группа крови.

Необходимо отметить, что при «пограничной» ситуации, к которой относится подгруппа 2, выработка инсулина у 0 (I) и А (II) групп крови повышается в 3 раза по сравнению с контролем, в то время как у В (III) группы уровень инсулина практически такой же как у контрольной группы нормы. Так же у В (III) группы крови (подгруппа 2) (табл. 3) IgE к инсулину наименьший и в 5 раз ниже контрольной группы, что свидетельствует о том, что на повышенный уровень глюкозы иммунная система реагирует раньше и более выражено, чем эндокринная система, что выражается в понижении продукции IgE, а инсулин остается в пределах нормы. У А (II) группы крови в 3 раза повышается уровень инсулина по сравнению с контролем, а уровень IgE понижается только в 1,2 раза (незначительно) (табл. 2). Также в 0 (I) группе крови (табл. 1) при повышенных значениях глюкозы инсулин повышается в 4 раза, а IgE к инсулину сохраняется практически на уровне контроля.

В подгруппе 3 у всех представителей разных групп крови наблюдается высокий уровень инсулина (в среднем до 19 мкЕ/мл), и продолжает падать уровень IgE к инсулину по сравнению с контрольной группой и составляет в среднем 29 кЕ/мл. Уровень IgE к инсулину снижается по сравнению с контрольной группой независимо от группы крови. По мере возрастания глюкозы выше 6,2 ммоль/л отношение уровня IgE к инсулину и уровня инсулина ($IgE_{инс}/инс$) падает. Для всех групп крови в подгруппе 2 инсулин начинает вырабатываться в среднем в 2,8 раз мень-

ше, а в подгруппе 3 это отношение уже составляет 1,5. В то время как в контрольной группе это соотношение в среднем до 12.

Сахарный диабет 2 типа характеризуется выраженным нарушением метаболизма инсулина и глюкозы. Известно [11], что на ранних этапах заболевания инсулин вырабатывается β -клетками поджелудочной железы в избыточном количестве, тем самым компенсируя все более усугубляющуюся инсулинрезистентность. Однако, по нашим данным, при повышении глюкозы выше 6,2 ммоль/л (подгруппа 2) наблюдается повышенная выработка инсулина в 0 (I) и А (II) группах крови, в то время как В (III) продуцирует инсулин в пределах нормы, а при пониженной глюкозе он приближается к нулю. При повышении глюкозы $> 7,8$ ммоль/л наблюдается повышение уровня инсулина в 3 раза у всех групп крови и понижение IgE. Однако IgE к инсулину ниже всего в подгруппе 2 у В (III) группы крови.

В подгруппе 3 у всех групп крови наблюдается повышение инсулина, понижение IgE. При нарушении углеводного обмена соотношение $IgE_{инс}/инс$ по отношению к контрольной группе (12 и выше) начинает падать до 3 и ниже. Выраженная гипергликемия у всех групп крови так же сопровождается ростом уровня инсулина, в среднем до 20 мкЕ/мл, что выше контрольной группы в 4 раза. IgE у инсулину сильно падает (в 3,5 раза у В (III) группы крови), в 4 раза у А (II), в 1,5 раза у 0 (I). Показано [2], что индексы соотношения между цитокинами являются эффективными показателями состояния больного. Так, при оптимизации аллергического статуса отношение $IL-4/IFN\gamma$ увеличивался от 4,2 до 8,0. А отношение $IL-4/IL-10$ при аллергиях составлял 1,2, после улучшения состояния поднимался до 5. Известно, что $IL-10$ подавляет продукцию общего и специфического IgE [2].

Известно, что в регуляции синтеза IgE участвуют гормоны. Кортизол, инсулиноподобный фактор роста I действуют как сигналы для переключения В-лимфоцитов на синтез IgE [12, 13].

В соответствии с Th1/Th2-гипотезой, иммунная система развивается либо через Th1-клетки, либо через Th2-клетки. Это будет означать, что развитие IgE-опосредованной аллергии (Th2-путь) будет понижать риск развития СД1 [16]. Известно, что Th1-эффекторы $CD4^+$ играют существенную роль в противовирусном иммунитете [14].

Показано, что СД 2 типа сопровождается развитием субклинического воспаления, ассоциированного с увеличением продукции ряда провоспалительных медиаторов. Однако до настоящего времени не установлены точные механизмы и особенности развития цитокинового дисбаланса у пациентов с СД 2 типа [4].

Переключающими на синтез IgE цитокинами, влияющими на уровень общего IgE и на развитие Th2-клеток, являются IL-4, IL-13 [12]. IL-4 — это активатор секреции IgE и антагонист IFN γ . Активация промотора гена IL-4 направляет Т-клеточный иммунитет по Th2-пути [15]. В наших исследованиях снижение IgE к инсулину при высокой глюкозе свидетельствует о снижении концентрации IL-4 и повышении уровня IFN γ , что направляет иммунитет по Th1-пути. Вместе с тем имеются сообщения, что СД 2 типа сопровождается повышением IL-4 [4, 6].

Понижение уровня IgE, свидетельствует о понижении IL-4 и увеличение уровня IFN γ , так как последние являются антагонистами. Известно, что IFN γ участвует в развитии воспалений, так же как и TNF α , направляет иммунный ответ по Th1-пути (сахарный диабет).

Показано, что для пациентов с СД2 характерно повышение содержания IL-4, IL-6, IL-10, моноклеары IL-17A и TNF α [3]. Вместе с тем IL-10 подавляет продукцию IgE, а IL-4 — показатель повышения IgE, что свидетельствует о «конфликтной» ситуации цитокинов Th1- и Th2-пути при СД2.

Заключение

Полученные нами данные позволяют выдвигать гипотезу о регуляторной роли IgE к инсулину, так как чем больше продуцируется инсулина

в ответ на глюкозу, тем меньше концентрация IgE к инсулину. Чем меньше инсулина, тем больше «несвязанного» IgE. Понижение глюкозы ниже нормы, например у 0 (I) и В (III) групп крови, приводит к наибольшим значениям специфических IgE к инсулину.

Существует мнение, что важным компонентом формирования аутоиммунных процессов при нарушениях углеводного обмена являются антитела к рецепторам инсулина, что может приводить к «нейтрализации инсулина», следовательно, к инсулинрезистентности. Считают, что идентификация антител к этим рецепторам позволит не только объяснить резистентность к инсулину, но и расширить наши знания об их структурно-функциональных взаимосвязях. Известно, что уровень инсулина при наличии антител к рецепторам повышается в 5-50 раз.

Известно, что отличие IgE от антител других классов заключается в том, что он способен распознавать конформационные эпитопы, тогда как все остальные антитела распознают только линейные эпитопы белков [10].

Тем самым IgE, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью, предназначен для удаления из организма малых концентраций антигенов, маскированных антигенов, антигенные свойства которых заключаются только в конформационных изменениях поверхностных структур [3].

Список литературы / References

1. Васильев Ю.В., Беляева В.С. Патогенетические аспекты *Helicobacter pylori* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2006. № 1. С. 28-36. [Vasiliev Yu.V., Belyaeva V.C. Pathogenetic aspects of *Helicobacter pylori*. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2006, no. 1, pp. 28-36. (In Russ.)]
2. Гайдук И.М., Коростовцев Д.С., Шапорова Н.Л., Брейкин Д.В., Трусова О.В., Камаева И.А. Изменение иммунологических показателей при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии у детей с поллинозом // Медицинская иммунология, 2013. Т. 15, № 1. С. 51-54. [Gaiduk I.M., Korostovtsev D.S., Shapороva N.L., Breykin D.V., Trusova O.V., Kamaeva I.A. Changes of immune indexes during sublingual allergen-specific immunotherapy in children with hay fever. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, Vol. 15, no. 1, pp. 51-54. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-1-51-54.
3. Зубаткина О.В., Добродеева Л.К., Попов А.А. Значимость уровня лептина при оценке состояния адаптивного иммунитета // Экологическая физиология, 2015. Т. 12. С. 16-20. [Zubatkina O.V., Dobrodeeva L.K., Popov A.A. Significance of leptin level in assessment of adaptive immunity. *Ekologicheskaya fiziologiya = Ecological Physiology*, 2015, Vol. 12, pp. 16-20. (In Russ.)]
4. Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Трубачева О.А. Влияние глюкозы и инсулина на секрецию цитокинов моноклеарами периферической крови *in vitro* // Иммунопатология и клиническая иммунология, 2013. Т. 5. С. 267-270. [Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Vinnitskaya I.V., Trubacheva O.A. Influence of insulin and glucose on cytokine secretion by peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Immunopatologiya i klinicheskaya immunologiya = Immunopathology and Clinical Immunology*, 2013, Vol. 5, pp. 267-270. (In Russ.)]
5. Колотьева Н.А., Шахнович Е.А., Нефедова Н.С., Кобозева Е.И., Волков Е.Д., Рыскина Е.А. Роль малых молекул в реализации белок-белковых взаимодействий // Актуальные проблемы биохимии и бионанотехнологии: сборник трудов II Международной Интернет-конференции. Казань: Казанский университет, 2011. С. 152-153. [Kolotova N.A., Shakhnovich E. A., Nefedova N., Kobozeva E.I., Volkov D.E., Ryskina E.A. The role of small molecules in the realization of protein-protein interactions. Actual problems of biochemistry and bionanotechnology: proceedings of the II International Internet conference]. Kazan: Kazan University, 2011, pp. 152-153.

6. Оспельникова Т.П., Лизогуб Н.В., Осипова Г.Л. Применение индукторов интерферона в комплексной терапии больных аллергическими заболеваниями // Медицинская иммунология, 2009. Т. 11, № 4-5. С. 354-355. [Ospelnikova T.P., Lizogub N.V., Osipova G.L. The use of interferon inducers in the complex therapy of patients with allergic diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2009, Vol. 11, no. 4-5, pp. 354-355. (In Russ.)]
7. Телесманич Н.Р., Колякина А.В., Ломов Ю.М., Меньшикова Е.А., Миронова А.В. Характеристика адгезивной активности холерных вибрионов на эритроцитах млекопитающих для выбора дополнительного ориентировочного теста их эпидемической значимости // Клиническая лабораторная диагностика, 2008. Т. 7. С. 45-48. [Telesmanich N.R., Kolyakina A.V., Lomov Yu.M., Menshikova Ye.A., Mironova A.V. The Characterization of the adhesive activity of cholera vibrios on mammalian red blood cells for choice of an additional orientative test of their epidemic significance. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2008, Vol. 7, pp. 45-48. (In Russ.)]
8. Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А. Зависимость уровня общего IgE от биохимических показателей нарушения углеводного обмена и антигенов группы крови // Уральский научный вестник, 2017. Т. 4, № 3. С. 69-73. [Telesmanich N.R., Konovalchik M.A. Dependence of the total IgE level on biochemical indices of the disturbance of carbohydrate metabolism and blood group antigens. *Uralskiy nauchnyy vestnik = Ural Scientific Bulletin*, 2017, Vol. 4, no. 3, pp. 69-73. (In Russ.)]
9. Телесманич Н.Р., Ломов Ю.М. Лектины холерных вибрионов как основные факторы патогенности и персистенции (биотехнологические аспекты использования) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2012. № 2. С. 93-99. [Telesmanich N.R., Lomov Yu.M. Cholera vibrios lectins as main pathogenicity and persistence factors (biotechnological aspects of use). *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2012, no. 2, pp. 93-99. (In Russ.)]
10. Bogh K.L., Nielsen H., Eiweqger T., Madsen C.B., Mills E.N., Rigby N.M. IgE versus IgG4 epitopes of the peanut allergen Ara h 1 in patients with severe allergy. *Mol. Immunol.*, 2014, Vol. 58, no. 2, pp. 169-176.
11. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Natur. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, pp. 98-107.
12. Jabara H., Loh R., Ramesh N., Fuleihan R., Rosen R.S., Chatila T., Fu S.M., Stamenkovic I., Geha R.S. Sequential switching from μ to ϵ via $\gamma 4$ in human B cells stimulated with IL-4 and hydrocortisone. *J. Immunol.*, 1993, Vol. 151, pp. 4528-4533.
13. Kimata H., Fujimoto M. Growth hormone and insulin-like growth factor 1 induce IgE and IgG4 production by human B cells. *J. Exp. Med.*, 1994, Vol. 180, pp. 727-732.
14. Klamt S., Vogel M., Hiemisch A., Prensel F., Zachariae S., Ceglarik U., Thiery I., Kiess W. Association between IgE mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 2015, Vol. 16, pp. 493-503.
15. Lai C.-Y., Lin S.-Y., Wu C.-K., Yen L.-T., Sytwu H.-K., Miaw S.-C. Tyrosine phosphorylation of c-Maf enhance the expression of IL-4 gene. *Immunol.*, 2012, Vol. 189, no. 4, pp. 1545-1550.
16. Roep B.O. The role of T-cells in the pathogenesis of Type 1 diabetes: from cause to cure. *Diabetologia*, 2003, Vol. 46, no. 3, pp. 305-321.

Авторы:

Телесманич Н.Р. — д.б.н., профессор кафедры общей и клинической биохимии № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Коновальчик М.А. — аспирант кафедры общей и клинической биохимии № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Микашинович З.И. — д.б.н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Криволапова Э.Г. — ординатор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Authors:

Telesmanich N.R., PhD, MD (Biology), Professor, Department of General and Clinical Biochemistry No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Konovalchik M.A., Graduate Student, Department of General and Clinical Biochemistry No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Mikashinovich Z.I., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Department of General and Clinical Biochemistry No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Krivolapova E.G., Clinical Resident, Department of Neurology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Поступила 02.08.2017

Отправлена на доработку 26.10.2017

Принята к печати 27.10.2017

Received 02.08.2017

Revision received 26.10.2017

Accepted 27.10.2017