

РЕАГИН СПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ГРУПП КРОВИ КАК СИСТЕМА ИНДИВИДУАЛЬНОГО ТИПИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия)

REAGIN SPECIFIC REACTION OF REPRESENTATIVES OF DIFFERENT BLOOD GROUPS AS A SYSTEM OF INDIVIDUAL TYPICAL DISEASE OF PANCREAS DISEASES WITH HYPOTHERMAL EXCHANGER DISTURBANCES

Telesmanich N. R., Konoval'chik M. A., Mikashinovich Z. I., Krivolapova E. G.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia)

Для цитирования: Телесманич Н. Р., Коновальчик М. А., Микашинович З. И., Криволапова Э. Г. Реагин специфическая реакция представителей разных групп крови как система индивидуального типирования заболеваний поджелудочной железы с нарушениями углеводного обмена. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;151(3): 64–70.

For citation: Telesmanich N. R., Konoval'chik M. A., Mikashinovich Z. I., Krivolapova E. G. Reagin specific reaction of representatives of different blood groups as a system of individual typical disease of pancreas diseases with hypothermal exchanger disturbances. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): 64–70.

Коновальчик

Мария Алексеевна

Konoval'chik Mariya A.

mariya_konovalchik@mail.ru

Телесманич Н. Р. — ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра общей и клинической биохимии № 1, профессор, д.б.н.

Коновальчик Мария Алексеевна — ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра общей и клинической биохимии № 1, аспирант

Микашинович З. И. — ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 1, профессор, д.б.н.

Криволапова Э. Г. — ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра неврологии, ординатор

Telesmanich N. R. — Rostov State Medical University, Department of General and Clinical Biochemistry № 1, Professor, Doctor of Biological Sciences

Konoval'chik M. A. — Rostov State Medical University, Department of General and Clinical Biochemistry № 1, graduate student

Mikashinovich Z. I. — Rostov State Medical University, Head of the Department of General and Clinical Biochemistry № 1, Professor, Doctor of Biological Sciences

Krivolapova E. G. — Rostov State Medical University, Department of neurology, resident

Резюме

Цель исследования: анализ уровня общего и специфического 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 г. по декабрь 2016 г. ($n = 110$, возраст от 19 лет до 90 лет). Определены: общий IgE; специфический IgE; уровень глюкозы и процент гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в сыворотке крови; инсулин у разных групп крови 0(I), A(II), B(III) ($n=110$).

Результаты. При выраженном нарушении углеводного обмена представители 0(I) и A(II) групп крови имели показатели общего IgE $43,61 \pm 15,12$ кМЕ/л и $86,2 \pm 42,61$ кМЕ/л соответственно, что в среднем в 4 раза ниже, чем представители B(III) группы крови, у которых общий IgE при диабете 2 типа увеличивался в 2 раза верхней границы нормы и составлял $209,65 \pm 52,5$ кМЕ/л.

Также в работе показано, что у лиц с разными группами крови и уровнем глюкозы имеются индивидуальные реакции индукции IgE к инсулину. У B(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.

Заключение. Можно предположить, что всплеск общего IgE у людей с пограничным уровнем глюкозы (6,2–7,8 ммоль/л), гликозилированного гемоглобина (5,9–6,9%) в 0(I) и A(II) группах крови может быть предиктором возникновения сахарного диабета, а также отражать состояние механизмов компенсации при нарушении толерантности к глюкозе, что демонстрируется у B(III) группы крови, которая и имеет высокие цифры уровня общего IgE при выраженной толерантности к глюкозе. Все три группы крови на повышение уровня глюкозы и инсулина в крови, а так же при выраженном диабете 2 типа, реагируют понижением продукции специфических IgE к инсулину.

Ключевые слова: общий иммуноглобулин E, IgE, нарушение углеводного обмена, группы крови, сахарный диабет, специфический иммуноглобулин E, инсулин

Summary

The purpose of the study: analysis of the level of total and specific IgE to insulin, depending on the group-specificity of blood antigens in people with different levels of blood glucose.

Materials and methods. The following are determined: total IgE; specific IgE; The level of glucose and the percentage of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the serum; insulin in different blood groups O(I), A(II), B(III) (n = 110).

Results. At the expressed infringement of a carbohydrate exchange representatives O (I) and And (II) groups of a blood had indicators of the general IgE $43,61 \pm 15,12$ kIU/l and $86,2 \pm 42,61$ kIU/l accordingly, that on the average in 4 times lower than blood group B(III), whose total IgE in type 2 diabetes increased 2 times the upper limit of normal and was $209,65 \pm 52,5$ kIU/l.

It is also shown that individuals with different blood groups and glucose levels have individual reactions of induction of IgE to insulin. In B(III) blood group with glucose below 4 mmol/l, the lowest induction of insulin was observed — $0,85 \pm 0,05$ μ E/ml, and the production of IgE to insulin increased 80 times, amounting to $113,0 \pm 56,0$ kU/l.

The conclusion. It can be assumed that the outbreak of total IgE in people with a border glucose level (6,2–7,8 mmol/l), glycosylated hemoglobin (5,9–6,9%) in O(I) and A(II) blood groups may be a predictor of the onset of diabetes mellitus, and also reflect the state of compensation mechanisms for impaired glucose tolerance, as demonstrated in the B(III) blood group, which has high levels of total IgE with marked glucose tolerance. All three groups of blood to increase the level of glucose and insulin in the blood, as well as with expressed type 2 diabetes, react with a decrease in the production of specific IgE to insulin.

Key words: total immunoglobulin E, IgE, violation of carbohydrate metabolism, blood groups, diabetes mellitus, specific immunoglobulin E, insulin

Введение

Существует мнение, что у лиц с разными группами крови (AB0) могут быть различия в индивидуальном уровне адаптивной реакции организма. Для обладателей группы крови A(II) характерно наибольшее содержание инсулина и кортизола в сыворотке крови, а метаболический профиль лиц с AB (IV) может характеризоваться наибольшим содержанием глюкозы [1]. Уже известно, что у лиц O(I) группы крови в 3 раза чаще встречается язвенная болезнь желудка. Антигены A(II) и B(III) групп крови необходимы мембранам клеток слизистой оболочки желудка в обеспечении их устойчивости к действию соляной кислоты, их присутствие мешает заселению желудка *Helicobacter pylori* [2]. По всей видимости, этими же факторами обусловлена подверженность другим инфекционным заболеваниям [3, 4]. Показано, что люди с группой крови O(I) намного устойчивее к стрессу, чем с A(II), если последние попадают в травмирующую ситуацию, то выход из нее и восстановление организма обычно

занимает больше времени, чем у обладателей других групп крови [5, 6].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о важной роли иммунного воспаления в развитии сахарного диабета 2 типа (СД2). Показано, что у пациентов с СД2 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 [7].

Цель работы: анализ уровня общего и специфического 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 г. по декабрь 2016 г. (n = 110, возраст от 19 лет до 90 лет).

У всех обследованных определяли группу крови (AB0), уровень глюкозы (4,2–6,1 ммоль/л), гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в сыворотке крови (4,0–6,2%), общего (сывороточного) IgE (25–100 кМЕ/л), специфического IgE к инсулину (0–50 кЕ/л), уровень инсулина (2–25 мкЕ/мл).

Весь контингент был разделен на 4 подгруппы. Подгруппа 0 – контрольная группа; подгруппа 1 – с показателями глюкозы и гликозилированного 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 8,0–20,3 ммоль/л; HbA1c 6,7–13,6%).

0 (I) группа крови была определена у 41 человека. У 30 человек, подгруппа 2, Глюкоза и HbA1c наблюдались выше нормы (глюкоза 6,2–7,6 ммоль/л), $n=11$ и подгруппа 3 (глюкоза 8,0–20,3 ммоль/л), $n=19$. Всего с нарушением углеводного обмена – подгруппа 2 + подгруппа 3 – 73%, $n=30$. 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%).

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%).

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%).

Для определения групп крови человека системы АВ0 использовали моноклональные антитела класса IgM мышинных гибридов анти-А, анти-В, анти-АВ в реакции прямой гемагглютинации на плоскости «Эритроцит-целиклоны» (ООО «Гематолог», Москва).

Общий IgE в сыворотке крови определяли методом «сэндвич-вариант» одностадийного твердофаз-

ного ИФА «ДС-ИФА-IgE общий» (НПО «Диагностические системы» г. Нижний Новгород). Показатели нормы от 25 до 100 кМЕ/л.

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

Уровни специфического IgE определяли твердофазным неконкурентным непрямой методом в сыворотке крови (Ig E-Ат-ИФА) серии «Иммуно-текс» (Ставрополь). Показатели нормы – 0–50 КЕ/л.

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом, использовали набор реагентов (производитель ООО «Ольвекс Диагностикум», Санкт-Петербург). Диагностическая интерпретация для взрослых – показатели нормы от 4,2 до 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. Нормальные величины HbA1c у здоровых людей составляет 4–6,2% (NGSP).

Верификация, диагноз заболевания и степень компенсации углеводного обмена осуществлялась 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). Статистическую значимость различий между сравниваемыми показателями определяли с помощью парного t -критерия Стьюдента. При сравнении динамики показателей 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

Соотношение показателей гликозилированного гемоглобина и общего IgE совпадало с соотношением показателей глюкозы и общего IgE у всех групп крови.

Средние значения общего IgE у 0 (I) и А (II) группы крови были соотносимы и существенно отличались от общего IgE у В (III) группы. Так, максимальный всплеск общего IgE у 0 (I) и А (II) групп крови наблюдался в подгруппе 2 (глюкоза 6,2–7,6 ммоль/л, среднее значение $6,88 \pm 0,15$). Общий IgE составлял $261,88 \pm 86,8$ кМЕ/л для 0 (I) группы крови, а для А (II) – $209,19 \pm 103,57$ кМЕ/л. Несмотря на то что 0 (I) и А (II) группы крови «вели себя» очень похоже, реактогенность 0 (I) группы крови в индукции общего IgE была сильнее по среднему показателю, чем А (II). Соответственно $261,88 \pm 86,8$ для 0 (I) и $209,19 \pm 103,57$ кМЕ/л для А (II). У В (III) группы крови при глюкозе в диапазоне 6,2–6,9 ммоль/л подгруппа 2 (среднее значение $6,5 \pm 0,09$ ммоль/л) общий IgE был равен $131,4 \pm 46,6$ кМЕ/л.

У подгруппы 3 с нарушением толерантности к глюкозе у 0 (I) группы крови (среднее значение

$11,49 \pm 1,28$ ммоль/л) и А (II) ($11,21 \pm 0,96$ ммоль/л), показатели общего IgE резко падали: у 0 (I) до $43,61 \pm 15,12$ кМЕ/л, а у А (II) до $86,2 \pm 42,61$ кМЕ/л, в отличие от В (III) группы крови, где IgE общий в подгруппе 3 составлял $209,65 \pm 52,5$ кМЕ/л, что в 2,4 и 4,8 раз выше, чем у 0 (I) и А (II) групп крови соответственно.

Закономерность, выявленная в В (III) группе крови (подгруппе 2) существенно отличалась от первых двух. При диапазоне уровня глюкозы 6,2–6,9 ммоль/л, при среднем значении $6,5 \pm 0,09$ ммоль/л, среднем гликозилированном гемоглобине $6,2 \pm 0,07\%$ общий IgE был значительно ниже – $131,4 \pm 46,6$ кМЕ/л, чем у первых двух групп крови: по сравнению с 0 (I) – в 2 раза, с А (II) – в 1,5. Однако при выраженном повышении уровня глюкозы до $10,11 \pm 0,92$ ммоль/л, (подгруппа 3) общий IgE превышал верхнюю границу нормы в 2 раза ($209,65 \pm 52,2$ кМЕ/л). Тенденция к повышению общего IgE начиналась у В (III) группы крови уже с низких значений глюкозы

Показатель	Контрольная группа (n=7) глюкоза (4,3–6,0 ммоль/л) HbA1c (4,9–5,7%)	Подгруппа 1 (n=4) глюкоза (3–4,1 ммоль/л) HbA1c (4,2–5%)	Подгруппа 2 (n=11) глюкоза (6,2–7,6 ммоль/л); HbA1c (5,9–6,8%)	Подгруппа 3 (n=19) глюкоза (8,0–20,3 ммоль/л); HbA1c (6,8–13,6%)
Глюкоза (4,2–6,1 ммоль/л)	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
Общий IgE (25–100 кМЕ/л)	102,4 ± 45,98	38,78 ± 15,92 p>0,05	261,88 ± 86,8 p<0,05	43,61 ± 15,12 p>0,05
Специфический IgE к инсулину (0–50 кЕ/л)	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)	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	10,9	21,2	2,6	1,85

Таблица 1.
Значения общего IgE и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у людей 0 (I) группы крови с разным уровнем глюкозы в сыворотке крови (X±m)

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.

Показатель	Контрольная группа (n = 8) глюкоза (4,2–6,0 ммоль/л) HbA1c (4,8–5,7%)	Подгруппа 1 (n = 5) глюкоза (2,9–4 ммоль/л) HbA1c (4,2–4,8%)	Подгруппа 2 (n = 10) глюкоза (6,2–7,8 ммоль/л); HbA1c (5,9–6,9%)	Подгруппа 3 (n = 8) глюкоза (8,2–16,0 ммоль/л); HbA1c (7,0–11,3%)
Глюкоза (4,2–6,1 ммоль/л)	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
Общий IgE (25–100 кМЕ/л)	106,82 ± 64,48	42,68 ± 12,4 p<0,05	209,19 ± 103,57 p>0,05	86,2 ± 42,61 p>0,05
Специфический IgE к инсулину (0–50 кЕ/л)	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)	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	12,8	2,9	3,8	1,2

Таблица 2.
Значения общего IgE и гликозилированного гемоглобина у людей А(II) группы крови с разным уровнем глюкозы в сыворотке крови (X ± m)

Показатель	Контрольная группа (n = 14) глюкоза (4,2–6,1 ммоль/л) HbA1c (4,8–5,9%)	Подгруппа 1 (n = 2) глюкоза (2,2–3,2 ммоль/л) HbA1c (3,7–4,3%)	Подгруппа 2 (n = 9) глюкоза (6,2–6,9 ммоль/л); HbA1c (5,9–6,5%)	Подгруппа 3 (n = 13) глюкоза (7,4–17,5 ммоль/л); HbA1c (6,7–12%)
Глюкоза (4,2–6,1 ммоль/л)	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
Общий IgE (25–100 кМЕ/л)	100,48 ± 22,97	103,2 ± 64,1 p>0,05	131,4 ± 46,6 p<0,05	209,65 ± 52,2 p<0,05
Специфический IgE к инсулину (0–50 кЕ/л)	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)	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	10,6	80,0	2,2	1,5

Таблица 3.
Значения общего IgE и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у людей В (III) группы крови с разным уровнем глюкозы в сыворотке крови (X ± m)

(2,7±0,5 ммоль/л) и составляла нижнюю границу нормы общего IgE103,2±64,1 кМЕ/л. Таким образом, у В (III) группы крови повышение уровня глюкозы соотносилось с повышением IgE (глюкоза 2,7±0,5 ммоль/л – общий IgE103,2±64,1 кМЕ/л; глюкоза 6,5±0,09 ммоль/л – общий IgE131,4±46,6 кМЕ/л; глюкоза 10,11±0,92 ммоль/л – общий IgE209,65±52,2 кМЕ/л соответственно).

Вместе с тем у 0 (I) и А (II) группы крови – при «низкой» глюкозе (подгруппа 1), общий IgE падал в 3 раза ниже верхней границы нормы (25–100 кМЕ/л), как и при СД2 (подгруппа 3). При глюкозе, равной 11,49±1,28 ммоль/л (подгруппа 3), у людей с 0 (I) группой крови, уровень IgE падал в 2 раза ниже верхней границы нормы (43,61±15,12 кМЕ/л), что ниже в 4 раза, чем у людей с В (III) группой

крови в подгруппе 3, а у группы крови А (II) в этой же подгруппе содержание IgE составляло $86,2 \pm 42,61$ кМЕ/л, что ниже в 2 раза, чем у страдающих диабетом В (III) группы крови.

Следующей задачей нашей работы было проанализировать соотношение инсулина и IgE специфического к инсулину. В норме (контрольная группа) уровень инсулина для 0(I) группы крови характеризовался наименьшим уровнем продукции инсулина $4,6 \pm 1,7$ мкЕ/мл (норма 2–25 мкЕ/мл). А(II) группа крови имела более высокие средние значения уровня инсулина в сыворотке крови – $7,3 \pm 3,3$ мкЕ/мл. В(III) характеризовалась наибольшим уровнем инсулина и составила $10,7 \pm 2,2$ мкЕ/мл.

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 (IgЕинс/инс), то мы получим для контрольной группы следующие цифры: 0(I) группа крови – IgE к инсулину продуцируется в 10,9 раз больше, чем инсулина; для А(II) IgE к инсулину продуцируется в 12,8 раз больше, чем инсулина; для В(III) группы крови IgE к инсулину продуцируется в 10,6 раз больше, чем инсулина.

Таким образом, в контрольной группе, имеющей нормальный уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина, которая в наших исследованиях была представлена ($n=29$), 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.

Подгруппа 1, имеющая уровень глюкозы и HbA1c ниже нормы (глю: $3,0$ – $4,1$ ммоль/л, HbA1c: $4,2$ – $5,0\%$) в 0(I) группе крови характеризовалась уровнем инсулина – $5,9 \pm 3,87$ мкЕ/мл – незначительно выше нормы; А(II) – $10,86 \pm 7,5$ мкЕ/мл – незначительно выше нормы; В(III) – самыми низкими значениями – $0,85 \pm 0,05$ мкЕ/мл, что в 8 раз ниже, чем у первых двух групп и ниже данных контроля в 125 раз.

IgE к инсулину в подгруппе 1 для 0(I) группы крови составлял $124,8 \pm 67,9$ кЕ/л – самое высокое значение, для А(II) – $31,5$ кЕ/л, для В(III) – $67,9$ кЕ/л. Самые высокие значения IgE к инсулину при пониженном уровне глюкозы – 3 – 4 ммоль/л продемонстрировала 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 [0 – 50 кЕ/л] достигал значений этого параметра контрольной группы А(II) и В(III) группы крови, который у них в норме (при глюкозе до $6,0$ ммоль/л) составлял $93,3 \pm 43,6$ кЕ/л и $113,0 \pm 56,0$ мкЕ/л соответственно, 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 IgЕинс/инс = $10,6$.

Пониженный уровень глюкозы (3 – 4 ммоль/л) незначительно индуцирует уровень инсулина у А(II) группы крови, в то время как IgE специфические антитела понижаются в 3 раза, чем в контрольной группе и по сравнению с другими группами крови этой подгруппы. Данная ситуация приводит к тому, что IgE к инсулину продуцируется только в 2,9 раз больше, чем инсулина, что значительно ниже данного соотношения, вычисленному нами для контрольной группы нормы (IgЕинс/инс = $12,8$).

Подгруппа 2 включает контингент, имеющий уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина по верхней границе нормы и тенденцию к превышению нормы (глю: $6,2$ – $7,6$ ммоль/л), можно назвать это пограничным состоянием. В этой ситуации (подгруппа 2), В(III) группа крови имеет наименьший уровень продукции инсулина – $12,3 \pm 3,7$ мкЕ/мл и IgE к инсулину – $27,2 \pm 9,08$ кЕ/л, отношение IgЕинс/инс = $2,2$. Наибольший уровень инсулина (подгруппа 2) вырабатывает А(II) группа крови – $20,0 \pm 9,0$ мкЕ/мл, так же как и IgE к инсулину у нее наибольший – $75,5 \pm 35,4$ кЕ/л, отношение IgЕинс/инс = $3,8$. 0(I) группа крови в подгруппе 2 занимает среднюю позицию, инсулин $16,5 \pm 3,5$ мкЕ/мл, IgE к инсулину $42,2 \pm 8,7$ кЕ/л отношение IgЕинс/инс = $2,6$. Таким образом, в подгруппе 2 отношение IgЕинс/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 $12,3 \pm 3,7$ мкЕ/мл (подгруппа 2) и $10,7 \pm 2,2$ мкЕ/мл контрольная группа. Так же у В(III) группы крови (подгруппа 2) IgE к инсулину наименьший ($27,2 \pm 9,08$ кЕ/л) и в 5 раз ниже контрольной группы (контрольная группа – $113,0 \pm 56,0$ кЕ/л), 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). А именно, IgE к инсулину в контрольной группе составляет $93,3 \pm 43,6$ кЕ/л, а в подгруппе 2 – $75,5 \pm 35,4$ кЕ/л. Так же в 0(I) группе крови (табл. 1) при повышенных значениях глюкозы инсулин повышается в 4 раза. IgE к инсулину сохраняется практически на уровне контроля – $42,2 \pm 8,7$ кЕ/л (подгруппа 2); $49,94 \pm 16,09$ кЕ/л (контрольная группа).

Таким образом, по отношению к контролю, на повышение уровня глюкозы до 6,9 ммоль/л у 0(I) и А(II) групп крови, выработка инсулина повышается в 3–4 раза, а IgE к инсулину понижается

только в 1,2 раза, но В(III) группа крови вырабатывает инсулин в пределах нормы, а IgE к инсулину понижается в 4 раза.

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 мкЕ/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 (IgЕинс/инс), падает. Для всех групп крови в подгруппе 2 (глюкоза 6,2–7,6 ммоль/л), инсулин начинает вырабатываться в среднем в 2,8 раз меньше, а в подгруппе 3 (глюкоза 8,2–20,3 ммоль/л) – это отношение уже составляет 1,5. В то время как в контрольной группе это соотношение в среднем до 12.

Обсуждение

Сахарный диабет 2 типа характеризуется выраженным нарушением метаболизма инсулина и глюкозы. Известно [8], что на ранних этапах заболевания, инсулин вырабатывается β -клетками поджелудочной железы в избыточном количестве, тем самым компенсируя все более усугубляющуюся инсулин-резистентность. 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 Ig E. Однако, IgE к инсулину ниже всех в подгруппе 2 у В(III) группы крови, контрольная группа – $113,0 \pm 56,0$ кЕ/л, подгруппа 2 («пограничная») – $27,2$ кЕ/л. В предыдущих работах нами показано, что люди с В(III) группой крови имеют наименьший процент возникновения сахарного диабета [9].

В подгруппе 3 у всех групп крови наблюдается повышение инсулина, понижение Ig E. При нарушении углеводного обмена, соотношении IgЕинс/инс по отношению к контрольной группе (12 и выше) начинает падать до 3 и ниже. Выраженная гипергликемия у всех групп крови также 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, [10] что индексы соотношения между цитокинами являются эффективными показателями состояния больного. Так, при оптимизации аллергического статуса отношение Ил-4/ IFN γ увеличивался от 4,2 до 8,0. А отношение Ил-4/ Ил-10 при аллергиях составлял 1,2, после улучшения состояния поднимался до 5. Известно, что Ил-10 подавляет продукцию общего и специфического IgE [10].

Известно, что в регуляции синтеза IgE участвуют гормоны. Кортизол, инсулиноподобный

фактор роста I действуют как сигналы для переключения В-лимфоцитов на синтез IgE [11, 12].

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 СД 1 [13]. Известно, что Th1-эффекторы CD4+ играют существенную роль в противовирусном иммунитете [7].

Показано, что СД2 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 [14].

Переключающими на синтез IgE цитокинами, влияющими на уровень общего IgE и на развитие Th2-клеток, являются Ил-4; Ил-13 [11]. Ил-4 – это активатор секреции IgE и антагонист IFN γ . Активация промотора гена Ил-4 направляет Т-клеточный иммунитет по Th2 пути [5]. В наших исследованиях снижение IgE к инсулину при высокой глюкозе свидетельствует о снижении концентрации Ил-4 и повышении уровня IFN γ , что направляет иммунитет по Th1 пути. Вместе с тем имеются сообщения, что СД 2 типа сопровождается повышением Ил-4 [6,14].

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

Показано, что для пациентов с СД2 характерно повышение содержания Ил-4, Ил-6, Ил-10, мононуклеары I2–17A и TNF α [15]. Вместе с тем, Ил-10 подавляет продукцию IgE, а Ил-4 – показатель повышения IgE, что свидетельствует о «конфликтной» ситуации цитокинов Th1 и Th2 пути при СД2.

Литература | Reference

1. Колотьева Н.А., Шахнович Е.А., Нефедова Н.С. и соавт. Роль малых молекул в реализации белок-белковых взаимодействий // Актуальные проблемы биохимии и бионанотехнологии: сборник трудов II Международной интернет-конференции. Казань: издательство «Казанский университет». – 2011. – С. 152–153.
Kolotyeva N. A., Shakhnovich E. A., Nefedova N. S. i soavt. Rol malykh molekul v realizatsii belok-belkovykh vzaimodeystviy // Aktualnyye problemy biokhimii i bionanotekhnologii: sbornik trudov II Mezhdunarodnoy internet-konferentsii. Kazan: izdatelstvo «Kazanskiy universitet». – 2011. – S.152–153.
2. Васильев Ю.В., Беляева В.С. Патогенетические аспекты *Helicobacter pylori* // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2006. – № 1. – С. 28–36.
Vasilyev Yu. V., Belyayeva V. S. Patogeneticheskiye aspekty Helicobacter pylori // Ekspirim. i klinich. gastroenterologiya. – 2006. – № 1. – S.28–36.
3. 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., Mentshikova E. A. Mironova A. V. Kharakteristika adgezivnoy aktivnosti kholernykh vibrionov na eritrotsitakh mlekopitayushchikh dlya vybora dopolnitelnogo oriye-tirovochnogo testa ikh epidemicheskoy znachimosti // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. – 2008. – T. 7. – C. 45–48.
4. 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. Lektiny kholernykh vibrionov kak osnovnyye faktory patogennosti i persistentsii (biotekhnologicheskiye aspekty ispolzovaniya) // Zhurnal mikrobiologii. epidemiologii i immunobiologii. – 2012. – № 2. – S.93–99.
5. 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 (4). – P. 1545–1550.
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. Prime-neniye induktorov interferona v kompleksnoy terapii bolnykh allergicheskimi zabolevaniyami // Meditsinskaya immunologiya. – 2009. – T.11. № 4–5. – S. 354–355.
7. Klamt S., Vogel M., Hiemisch A., Prensel F., Zachariae S., Ceglarik U., Thiery I., Kiess W. “Association between IgE mediated allergies and diabetes mellitus tupe 1 in children and adolescents” // Pediatric Diadetes. – 2015. – Vol. 16. – P. 493–503.
8. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease // Natur Rev. Immunol. – 2011 – Vol. 11 – P. 98–107.
9. Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И. Анализ уровня общего иммуноглобулина E(IgE) в сыворотке крови людей с различными типами нарушений углеводного обмена и группами крови 0(I), A(II), B(III) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – № 8 – С. 476–481. DOI: 10.18821/0869–2084–2017–62–8–476–481.
Telesmanich N. R., Konovalchik M. A., Mikashinovich Z. I. Analiz urovnya obshchego immunoglobulina E(IgE) v syvorotke krovi lyudey s razlichnymi tipami narusheni-y uglevodnogo obmena i gruppami krovi 0(I). A(II). V(III) // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. – 2017. – T. 62. – № 8 – C. 476–481. DOI: 10.18821/0869–2084–2017–62–8–476–481.
10. Гайдук И.М., Коростовцев Д.С., Шанорова 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. DOI:10.15789/1563–0625–2013–1–51–54
Gayduk I. M., Korostovtsev D. S., Shaporova N. L., Breykin D. V., Trusova O. V., Kamayeva I. A. Izmeneniye immunologicheskikh pokazateley pri provedenii sublingvalnoy allergen-spetsificheskoy immunoterapii u detey s pollinozom // Meditsinskaya immunologiya. – 2013. – T. 15. № 1. – S. 51–54. DOI:10.15789/1563–0625–2013–1–51–54
11. Jabara H., Loh R., Ramesh N. et. al. Sequential switching from μ to ϵ via $\gamma 4$ in human B cells stimulated with IL-4 and hydrocortisone // J. Immunol. – 1993 – Vol. 151 – P. 4528–4533.
12. 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 – P. 727–732.
13. 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. – P. 305–321.
14. Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Трубаева О.А. Влияние глюкозы и инсулина на секрецию цитокинов мононуклеарами 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. Vliyanie glyukozy i insulina na sekretiyyu tsitokinov mononuklearami perifericheskoy krovi in vitro // Immunopatologiya i klinicheskaya immunologiya. – 2013. – T. 5. – S. 267–270.
15. 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., Dobrodeyeva L. K., Popov A. A. Znachimost urovnya leptina pri otsenke sostoyaniya adaptivnogo immuniteta // Ekologicheskaya fiziologiya. – 2015. – T. 12. C. 16–20.