ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Коновальчик Мария Алексеевна

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ОБЩИХ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ РЕАГИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНТИГЕНОВ ГРУППЫ КРОВИ

1.5.4 Биохимия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук, доцент,
Телесманич Наталья Робертовна

Ростов-на-Дону - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5

ВВЕДЕНИЕ 6

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Метаболические особенности, связанные с системами рецепторов углеводных детерминант эритроцитов разных групп крови человека в норме и при нарушени толерантности к глюкозе 16

1.2. Современные представления о структуре и функциях иммуноглобулина E (IgE) 28

1.2.1.Роль реагинов при заболеваниях, не относящихся к аллергическим 35

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования 42

2.2. Биохимические методы исследований 45

2.2.1. Метод определения концентрации глюкозы в сыворотке крови энзиматическим колориметрическим методом без депротеинизации 45

2.2.2. Метод определения процентного содержания гликогемоглобина (HbA1c)с помощью метода, основанного на аффинной хроматографии в микроколонкегликированной и негликированной фракции гемоглобина гемолизата крови 45

2.3. Иммунохимические методы исследований 47

2.3.1.Метод твердофазного одностадийного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (MercodiaInsulin ELISA) для проведения специфического количественного определения инсулина человека в сыворотке крови 47

2.3.2.Метод определения содержания общего IgE в сыворотке крови человека твердофазным методом иммуноанализа основанным на принципе «сэндвича» 48

2.3.3.Метод определения содержания аллергенспецифического IgE к инсулину в сыворотке крови человека методом твердофазного неконкурентного непрямого ИФА 48

2.3.4. Определение групп крови - «Эритротест»- цоликлонов анти-А, анти-В и анти - АВ диагностических жидких для определения групп крови человека системы АВ0 (антитела моноклональные анти-А, анти-В, анти-АВ) 49

2.4. Статистическая обработка результатов исследований 49

Глава 3. ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЕТЕРМИНАНТ ГРУПП КРОВИ И ПРОДУКЦИИ ОБЩЕГО IGE 51

3.1.Риск возникновения нарушения толерантности к глюкозе в зависимости от углеводных детерминант эритроцитов групп крови при определении общего IgE 52

3.2. Влияние уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина на уровень общего IgE, в зависимости от углеводных детерминант групп крови 58

Глава 4. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ИНСУЛИНА И СПЕЦИФИЧЕСКОГО IGE В НОРМЕ И ПРИ НАРУШЕНИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНТИГЕННЫХ ДЕТЕРМИНАНТ ГРУПП КРОВИ 70

4.1. Риск возникновения нарушения толерантности к глюкозе в зависимости от углеводных детерминант 72

эритроцитов групп крови при определении специфического IgE к инсулину

4.2. Индукция инсулином продукции IgE (IgE к инсулину) при нарушении толерантности к глюкозе у представителей разных групп крови 77

Глава 5. ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ IGE К ИНСУЛИНУ КАК СИСТЕМА ИНДИВИДУАЛЬНОГО ТИПИРОВАНИЯ ПРИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА 95

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 111

ВЫВОДЫ 124

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 125

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД - сахарный диабет

СД 1 типа - сахарный диабет 1 типа

СД 2 типа - сахарный диабет 2 типа

I-IFG (НГН) - нарушение глюкозы натощак

I-IGT (НТГ) - нарушение толерантности к глюкозе

HbA1c - гликозилированный гемоглобин

AB0 - антигены системы групп крови

инс - инсулин

ИР - инсулинорезистентность

АТ-ICA - антитела к островковым клеткам

АТ-IAA - антитела к инсулину и проинсулину

АТ- GAD - антитела к глутамат-декарбоксилазе

IgE - иммуноглобулин Е

IgEинс - специфический иммуноглобулин Е к инсулину

FceRI - высокоафинный рецепторIgE

FceRII (CD 23) - низкоафинный рецептор IgE

ИФА - иммунноферментный анализ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Нарушения углеводного обмена включают молекулярно-метаболические многофакторные процессы, характеризующиеся специфическими дефектами взаимодействия генетических, эпигенетических, протеомных и метаболических факторов (Кононенко и др., 2020; Cosentino et al., 2020, Dedov et al., 2019, Недогода и др., 2018).

Иммуноглобулины разных классов играют решающую роль в иммунных реакциях, определяющих степень воспалительного процесса (Четина и др., 2019), который, как показано, многими исследователями может индуцировать нарушения метаболизма глюкозы (Данилова Л.А. и др., 2020), однако взаимосвязь биохимических процессов с иммунными реакциями находится на стадии изучения (Зубаткина и др., 2015; Дедов и др., 2016; Andersen et al., 2017). В доступной литературе последних лет взаимосвязь между уровнем реагинов и нарушениями углеводного обмена, приводящая к диабету в зависимости от принадлежности к определенным группам крови не описана. Вопросы, касающиеся состояния клеточного и гуморального иммунитета, уровень секреторных иммуноглобулинов при «бессимптомном» сахарном диабете и других типах, изучение аллергизации организма при сахарном диабете 1 типа; изменение уровня реагинов в динамике при сахарном диабете 2 типа и при терапии инсулином продолжают оставаться недостаточно изученным. Индукция воспалительного ответа может блокировать основные пути передачи анаболических сигналов, таких как сигнальный путь инсулина, что является энергоемким процессом, включающим продукцию провоспалительных цитокинов, которые зависят от аэробного гликолиза и окисления NADH (Spitzer, 2007).

По данным зарубежных исследователей (Klamt et al., 2015) существует связь между IgE-опосредованной аллергизацией и сахарным диабетом 1 типа (СД1). Известно, что уровень сывороточного иммуноглобулина Е является

маркером генетически обусловленного типа иммунной реактивности, который отражает вероятный баланс Th1 воспалительный /Th2 противовоспалительного путь (Sandford et al., 1996). Усиление поликлонального IgE ответа считают маркером экспансии Th2 иммунно-биохимически противовоспалительного каскада (Ehigiator et al., 2000). Ряд авторов утверждают, что СД1 характеризуется иммунологической реакцией, в которой доминируют Th1 клетки и биохимические звенья воспалительной реакции, в то время как IgE-опосредованная аллергия связана с Th2 клетками. 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 будет понижать риск развития СД 1типа (Poep, 2003). Изучение взаимосвязи тучных клеток и IgE людей с диабетическим статусом показывает, что такая обычная функция IgE, как активация тучных клеток играет критическую роль в возникновении СД2. Предполагается, что уровень активности протеазы тучных клеток и IgE могут служить факторами риска при нарушении уровня глюкозы натощак (Mee Kyoung Kim et al., 2018, Zhen Wang et al., 2011).

Существует мнение, что различия в адаптивных возможностях лиц с разными группами крови системы АВ0 не имеют фатального характера, однако, показано, что обладатели А(II) группы крови имеют повышенный уровень инсулина и кортизола. А группу крови 0(I) обычно используют как доноров – ткани поджелудочной железы для изучения антител к островкам Лангерганса. Показано, что люди с группой крови 0(I) намного устойчивее к стрессу, чем с А(II), если последние попадают в травмирующую ситуацию, то выход из нее и восстановление организма обычно занимает больше времени, чем у обладателей других групп крови (Гильмиярова и др., 2019, Xu et al., 2018, Селезнева и др., 2017, Oner et al., 2016, Lai et al., 2012; Оспельникова и др., 2009).

Иммуноглобулины Е (IgE) - реагины (ре- + лат. ago действовать) - антитела кожно-сенсибилизирующие(аллергические), способные

фиксироваться на дендритных клетках, клетках островков Лангерганса, базофильных гранулоцитах и принимать участие в развитии атопических и анафилаксических реакций.

В индукции синтеза IgE участвуют гормоны. Кортизол, инсулиноподобныйфакторроста 1, они действуют как сигналы для переключения В-лимфоцитов на синтез IgE (Lie et al., 2002; Телесманич и др., 2017).

Известно, что IgE отличаются от иммуноглобулинов других классов уникальной способностью фиксироваться на наружной мембране клеток, благодаря строению Fc-фрагмента, состоящего из трех высокоафинных доменов, которых нет у других классов иммуноглобулинов (Katoh et al., 2000). Установлено, что рецепторами для IgE (IgE связывающими факторами) является экспрессируемый на базофилах и клетках Лангерганса FceRI высокоафинный рецептор, а также низкоафинный рецептор FceRII или CD 23, представленный на Т- и В-лимфоцитах и дендритных клетках (Медуницин, 1999). Экспрессия рецепторов для IgE на клетках островков Лангерганса, в частности: FCeRI; CD14; FCeRII (CD23) и участие этих рецепторов в созревании клеток островков Лангерганса (Хаитов, 2013; Katoh et al., 2000) свидетельствует, что они могут быть опосредованными маркерами нарушений углеводного обмена разной степени тяжести и отражать роль IgE в формировании полноценности клеток, отвечающих за продукцию инсулина.

Вопрос о роли реагинов в патогенезе различных заболеваний и их участие в иммунно-биохимических механизмах защиты при соматических, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, находится на стадии накопления фактов. Изучение закономерностей IgE поликлонального ответа в зависимости от изменения уровня глюкозы в крови и антигенов группы крови поможет обозначить ранние признаки нарушения углеводного обмена и путем «мягкой» коррекции предотвратить развитие диабета и усовершенствовать лечение.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования:

Анализ показателей уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) во взаимосвязи с уровнем общего IgE и продукцией специфических IgE к инсулину в зависимости от фенотипа группы крови и выраженности нарушений углеводного обмена.

Задачи исследования:

1. Определить возможную взаимосвязь принадлежности фенотипов системы групп крови (AB0) с предрасположенностью к нарушениям углеводного обмена и возникновением нарушения толерантности к глюкозе.
2. Определить диапазон общего IgE и специфического IgE к инсулину у людей с нормальным уровнем глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в зависимости от антигенных детерминант групп крови человека.
3. Провести анализ значений уровня общего иммуноглобулина Е у лиц с предиабетом и пациентов с СД2 во взаимосвязи с углеводным фенотипом групп крови человека.
4. У пациентов с предиабетом и сахарным диабетом изучить уровень специфических IgE к инсулину в сравнении с группой практически здоровых людей.
5. Оценить информативность изменений уровня специфического IgE к инсулину для раннего выявления нарушений углеводного обмена.

Научная новизна работы

Впервые установлена возможность ранней диагностики нарушений углеводного обмена на основе особенностей индукции IgE специфичного к инсулину, при формировании предиабета и для выявления скрытого диабета (приоритет № 2018121386), при ранних нарушениях углеводного обмена, которые не демонстрируют выраженных критериев сахарного диабета и являются трудно диагностируемыми.

Полученные результаты позволили расширить представление о молекулярных механизмах формирования нарушений углеводного обмена, связанного с воспалением, маркером которого является понижение уровня IgE и противовоспалительной реакцией при повышенииуровня IgE в сочетании с особенностями метаболизма, связанными с детерминированностью фенотипов групп крови.

Впервые определен диапазон общего IgE у людей с нормальным уровнем глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и проведен анализ значений уровня сывороточного иммуноглобулина Е при СД2 во взаимосвязи с антигенами групп крови человека.

Впервые изучен уровень специфических IgE к инсулину у людей с нормальным уровнем глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и у пациентов с сахарным диабетом разных типов и показана диагностическая значимость отношения показателей IgE к инсулину и уровню инсулина в разных возрастных категориях и группах крови.

Впервые дана характеристика реакций IgE-сывороточного и IgE инсулин-специфического ответа у пациентов с нарушением гликемии натощак (при предиабете).

Теоретическая и практическая значимость

На основании анализа молекулярных механизмов взаимосвязи между уровнем гликемии, вида нарушений углеводного обмена и детерминированности групп крови, обосновано положение о роли IgE, как маркера воспалительной реакции, определяющей предрасположенность к СД. Проанализированы коррелятивные связи фенотипов системы групп крови АВ0 пациентов с разной степенью нарушения углеводного обмена, на основании которых можно обосновать критерии прогнозирования предрасположенности к СД и его течения. Полученные результаты изучения уровня общего IgE и уровня специфического IgE к инсулину при нарушении толерантности к глюкозе могут повысить эффективность лабораторной

диагностики и лечения на основе анализа вариабельности клинически важных показателей крови. В теоретическом аспекте фактический материал конкретизирует наши представления о формировании аутоиммунных процессов при СД разных типов. Выделены группы риска, определены дополнительные прогностические критерии, на основании которых разработан способ и получен патент на изобретение: «Способ ранней диагностики нарушения углеводного обмена» (Патент 2695073 Российская Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01). Способ ранней диагностики нарушения углеводного обмена / Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И., Криволапова Э.Г., Ромашенко А.В. Заявитель и патентообладатель Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И., Криволапова Э.Г., Ромашенко А.В. - № 2018121386/04; заявл. 08.06.2018; опубл. 19.07.2019, Бюл. №20).

Методы исследования

1. Биохимические показатели и методы исследований

1.1. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли с помощью энзиматического колориметрического метода без депротеинизации (Набор «ГЛЮКОЗА-ОЛЬВЕКС», производитель ООО «Ольвекс Диагностикум», г. Санкт-Петербург).

1.2. Процентное содержание гликогемоглобина (HbA1c) определяли с помощью метода, основанного на аффинной хроматографии в микроколонкегликированной и негликированной фракции гемоглобина гемолизата крови (Набор для определения гликогемоглобина (HЬA1c) в крови «Гликогемотест», г. Москва).

1.3. Определение инсулина осуществляли с помощью метода твердофазного одностадийного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (MercodiaInsulin ELISA) для проведения специфического количественного определения инсулина человека в сыворотке крови (Набор

«Инсулин ИФА (Mercodia Insulin ELISA)», производитель Mercodia AB, Швеция. Чувствительность набора составляет 1,76 мкЕ/мл).

2. Иммунохимические показатели и методы исследований

2.1. Метод определения содержания общего IgE в сыворотке крови человека твердофазным методом иммуноанализа основанным на принципе «сэндвича» («Тест-система иммуноферментная для количественного определения общего иммуноглобулина Е в сыворотке (плазме) крови человека (ДС-ИФА-IgE-общий)», НПО «Диагностические системы» г. Нижний Новгород. Чувствительность набора составляет 2,5 кМЕ/л).

2.2. Метод определения содержания аллергенспецифического IgE к инсулину в сыворотке крови человека методом твердофазного неконкурентного непрямого ИФА ((«Набор реагентов для качественного иммуноферментного определения аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке крови (IgE-АТ-ИФА)», производитель НПО «Иммунотекс» г. Ставрополь. Чувствительность набора составляет не менее 50 КЕ/л).

2.3. Определение группы крови - «Эритротест» - применение цоликлонов (моноклональных антител к антигенам группы крови) анти-А, анти-В и анти-АВ диагностических жидких для определения системы АВ0, в реакции агглютинации на планшете (Набор «ЭРИТРОТЕСТ™ - ЦОЛИКЛОНОВ анти-А, анти-В и анти - АВ диагностических жидких для определения групп крови человека системы АВ0 (антитела моноклональные анти-А, анти-В, анти-АВ)» производство ООО «Гематолог», г. Москва).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Особенности индукции общего IgE и специфического IgE к инсулину, уровня инсулина, глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) характеризуются индивидуальностью в зависимости от группоспецифических гликопротеинов крови человека (АВ0) и нарушений углеводного обмена.

2. Изменение уровня общего IgE при предиабете у 0(I) и A(II) групп крови повышается, а при манифестации СД2 предполагает развитие воспалительного процесса (понижение уровня IgE) в отличие от людей с B(III) и AB(IV) группой крови, у которых развитие предиабета и сахарного диабета сопровождается аллергической реакцией.
3. При нарушении углеводного обмена уровень IgE к инсулину понижается, а уровень инсулина возрастает не зависимо от групп крови, поэтому отношение специфического IgE к инсулину и уровню инсулина (IgEинс/инс) указывает на признаки развития предиабета.

Степень достоверности результатов

Статистическая значимость результатов проведена с помощью программного пакета STATISTICA версии 13,0. В работе исследованы величины, представленные в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Оценка статистических связей между различными показателями осуществлялась с помощью корреляционного анализа. Корреляционный анализ проводился с расчетом коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r).

Были использованы непараметрические статистические критерии распределения значений (используемые при выборках малого объема): вычисляли нижний квартиль (25-й процентиль), медиану, верхний квартиль (75-й процентиль) и представляли в виде записи [Q25; Me; Q75]. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков двух независимых групп применяли критерий Манна-Уитни.

Качественная и количественная статистическая характеристика подтверждена на достаточно значимой независимой выборке контингента (n=241)

Информативность и наглядность исследований представлены в 35 таблицах и 8 рисунках. По материалам работы опубликовано 20 научных работ, 15 – в базе данных РИНЦ, из них 5 - в изданиях, рекомендованных

ВАК РФ, базы данных Scopus и Web of Science, получен патент РФ № 2018121386.

За период обучения в аспирантуре Коновальчик М.А. проанализировано более 200 источников литературы.

Апробация работы

Исследования обсуждены на российских и зарубежных конференциях, результаты опубликованы в 5 журналах, индексируемых в международных базах цитирования Web of Science, Scopus и рекомендованных ВАК.

Материалы диссертации были представлены на:

1. XII международной научно-практической конференции «Новости научной мысли»30 декабря 2015-7 января 2016 г. г. Шеффилд
2. XII INTERNATIONAL RESEARCH AND PRACTICE CONFERENCE «SCIENCE AND CIVILIZATION», 30.01.17-07.02.17 г. г.Шеффилд
3. XII international research and practice conference NEWS OF SCIENCE AND EDUCATION «SCIENCE WITHOUT BORDERS» 30.03.17-07.04.17 г. г. Шеффилд
4. Международной научно-практической конференции «Ключевые вопросы в современной науке» 15.04.17- 22.04.17г. г. София
5. III Международном интеллектуальном конкурсе студентов, магистрантов, аспирантов, докторантов «UNIVERSITYSTARS - 2017», 30.12.17 г., г. Москва
6. LXXVIII Всероссийской научно-практической конференцит с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины - 2017» 13-14 апреля 2017 г.Санкт-Петербург
7. XII межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Завадские чтения» 25 марта 2017 г. г. Ростов-на-Дону

8. 4 итоговой научной сессии ФГБОУ ВО РостГМУ 1 июня 2017г. г.Ростов-на-Дону

9. XVI Российской научно - практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении – дни молекулярной медицины на Дону»12 - 13 мая 2017г. г. Ростов-на-Дону

10. Международной научной конференции "Стратегические вопросы мировой науки-2017"

11. XIV Международной научно-практической конференции «Современные научные достижения», 22-30 января 2018, г. Прага

12. XIII Международной научно-практической конференции «Science withoutborders», 30 марта-07 апреля 2018, г. Шеффилд

13. XIII Международной научно-практической конференции «Наука, теория и практика» г. Пржемысль (Польша) 07-15 августа 2018

14. XIII Международной научно-практической конференции «Proceedingsofacademicscience» 30 августа-07 сентября 2018 г. Шеффилд

15. XVIII Международной научно-практической конференции «Научный диалог: Вопросы медицины» 15 февраля 2019 г. Санкт-Петербург

16. XVI Российская научно – практическая конференция с международным участием XVI российская научно – практическая конференция с международным участием 25 мая 2019г. г. Ростов-на-Дону

17. XVI Российская научно – практическая конференция с международным участием ИНС - 5 11 апреля 2019г. г. Ростов-на-Дону

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 страницах, содержит введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, заключение и выводы, иллюстрирована 35 таблицами и 8 рисунками. Библиография представлена 84 отечественными и 145 зарубежными источниками.

Глава 1
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Метаболические особенности, связанные с системами рецепторов углеводных детерминант эритроцитов разных групп крови человека в норме и при нарушении толерантности к глюкозе

Несмотря на очевидные достижения в понимании механизмов риска развития и течения сахарного диабета (СД), определенных успехов в лечебно-диагностическом процессе, распространенность этого заболевания во всем мире увеличивается (Cosentino et al., 2020). По данным Диабетической Федерации и ВОЗ, численность пациентов в мире превысила 465 млн. и может постоянно увеличиваться. Сахарный диабет 2 типа составляет 92%, сахарный диабет 1 типа 6% и 2% другие типы сахарного диабета (Кононенко и др., 2020).

Классификация СД и предиабета (нарушение гликемии натощак (НГН) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) основана на рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2019 и ADA, 2019). НГН и НТГ, рассматриваемые как предиабет, отражают естественное прогрессирование от нормогликемии к развитию СД2 типа (Cosentino et al., 2020).

В настоящее время сахарный диабет классифицируют следующим образом (WHO, 1999, 2006, 2013) (Таблица 1.1):

Таблица 1.1 - Классификация сахарного диабета (Всемирная Организация Здравоохранения, 1999, с дополнениями)

СД 1 типа -Иммуноопосредованный - Идиопатический	Разрушениеβ-клеток поджелудочной железы (в основном иммуноопосредованное), обычно приводящее к абсолютному дефициту инсулина; начало в детстве и в раннем взрослом возрасте
СД 2 типа	Наиболее распространенный тип,

	различные степени дисфункции β-клеток и инсулинорезистентности (ИР); обычно ассоциируется с избыточным весом и ожирением
Гибридные формы СД[1]	Медленно развивающийся иммуноопосредованный СД у взрослых; СД 2 типа со склонностью к кетозу
Другие специфические типы СД	Моногенные, связанные с генетическими дефектами функции β-клеток, действия инсулина и его рецепторов, заболевания экзокринной части поджелудочной железы, ассоциированный эндокринопатиями, индуцированный препаратами, инфекциями, другими генетическими синдромами, неклассифицированный СД
Гестационный СД	Впервые обнаруженная во время беременности гипергликемия: СД при беременности, гестационный (диабет беременных).

[1]Выделение гибридных форм сахарного диабета связано с особенностями клинической картины и своеобразием патогенеза заболевания, соответственно, лечение этих типов предусматривает персонализированный подход (Кононенко и др., 2020).

Маркерами предрасположенности развития заболеваний могут выступать различные генетические, иммунные, морфологические и другие признаки, тесно ассоциирующиеся с нозологическими формами или их группами (Иткес и др., 2003).

Связь эритроцитарного фенотипа с предрасположенностью (или резистентностью) к различным патологическим процессам общеизвестна, и, в первую очередь, это относится к антигенным системам

ABO и Rhesus (Mourant et al., 1946, 1976, 1978; Уразмамбетов, 2002; Желтиков, 1999).

Ранее предпринимались попытки связать частоту развития заболеваний пищеварительного тракта, в частности язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки с 0(I) группой крови, ишемической болезни сердца и ревматические заболевания с A(II) группой крови, заболевания бронхолегочной системы с B(III) группой крови, ОРВИ и ЛОР-заболевания с AB(IV) группой крови (Дранник и др., 1990; Прокоп и др., 1991; Гребенщиков, 2001; Телесманич, 2017, 2018).

Групповая принадлежность крови является, как известно, генетически детерминированным признаком. Возможно, существование взаимосвязи между этим индивидуальным параметром и метаболическим статусом, проявляющимся характерным диапазоном колебаний показателей обмена, спецификой метаболизма, и в зависимости от возникновения сахарного диабета 1 и 2 типа (Нуретдинова, 2007; Телесманич, 2017,2018).

Существует мнение, что у лиц с разными группами крови системы AB0 могут быть различия в индивидуальном уровне адаптивной реакции организма. (D'Adamo et al., 2002; Слесарев, 2007; Телесманич и др., 2017, 2018).

Групповая специфичность крови определяется составом антигенных детерминант, сосредоточенных на внешней поверхности мембран эритроцитов, что свидетельствует о важной информационной роли углеводов в обеспечении иммунитета организма (Слесарев, 2007; Телесманич, 2017, 2018).

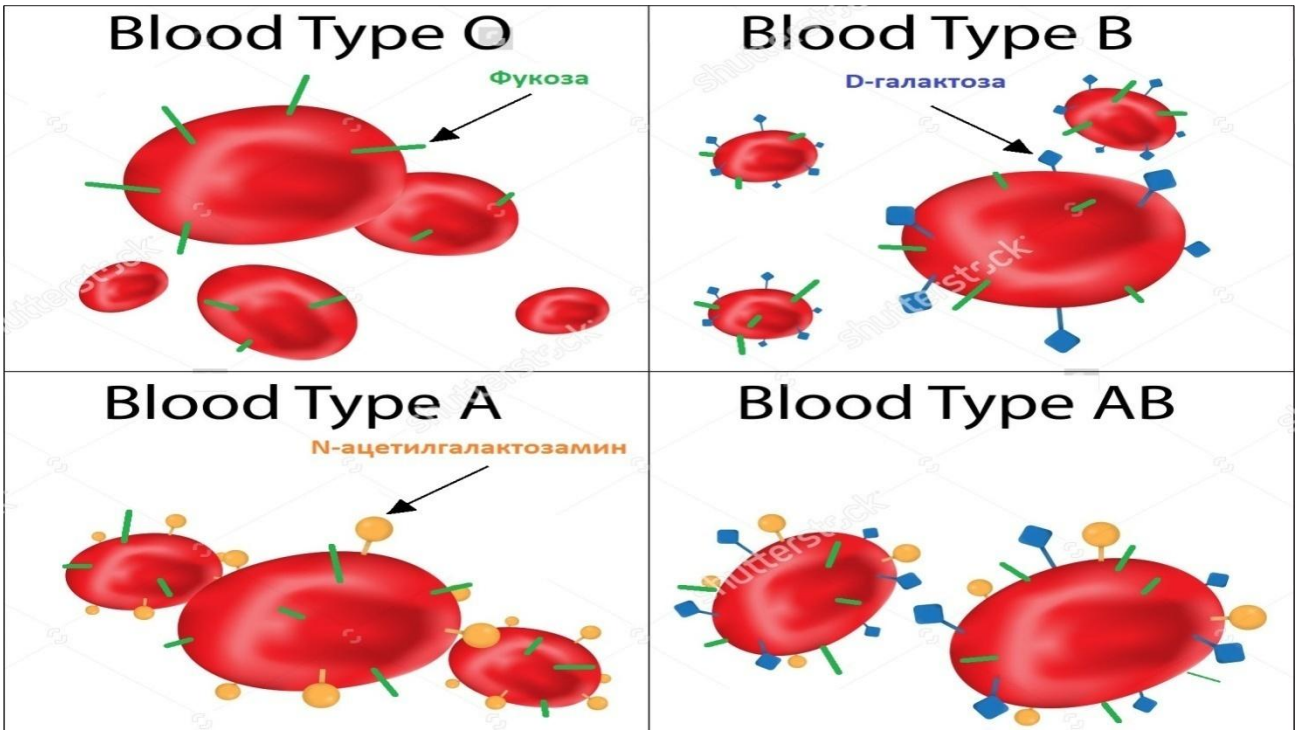

Рисунок 1.1 - Группы крови (D'Adamo et al., 2002)

Данные, характеризующие параметры обмена веществ у обследованных с различными группами крови в литературе ограничены (Прокоп и др., 1991). Особенности метаболических нарушений в связи с групповой принадлежностью крови при минимальной дисфункции мозга проводятся в работе Ф.Н.Гильмияровой (Гильмиярова и др, 2004).

Сведения о склонности или устойчивости к заболеваниям инфекционной и неинфекционной природы, связанной с групповой принадлежностью крови единичны (Громнацкий и др., 2002; Фрейдин и др., 2006).

В настоящее время все больше появляется данных о статистически значимых связях групп крови с инфекционной и неинфекционной патологией человека. Наличие некоторых эритроцитарных и лейкоцитарных антигенов создает условия для большей вероятности некоторых заболеваний. В частности, известо, что язвенная болезнь наиболее часто встречается у пациентов с А(II) группой крови, а наличие антигена HLA-Blg предрасполагает к заболеванию гепатитом В, а если при этом у человека

имеется еще антиген HLA-B5, то наиболее вероятно хроническое течение заболевания (Громнацкий и др., 2002; Фрейдин и др., 2006).

Как известно, уникальность каждого человека и его набора генов определяет варьирование биохимических реакций в группе людей в ответ на воздействие одного и того же фактора (Гусякова, 2009, Долгов и др., 1997; Назаренко и др., 2002).

Описано, что у лиц с 0(I) группой крови содержание мочевины, иммуноглобулина А имеет наибольшее значение, уровень мочевой кислоты, активность аспартатаминотрансферазы, общей креатинфосфокиназы наименьшее. Наблюдалась склонность к снижению содержания альбуминов и повышение 3-фракции глобулинов крови. Концентрация глюкозы, липопротеинов низкой плотности, кальция - минимальна, а активность лактатдегидрогеназы, γ-глутамилтранспептидазы, амилазы, щелочной фосфатазы - максимальна (Нуретдинова, 2007).

Показано, что при А(II) группе крови имеется склонность к снижению уровня альбуминов и глобулинов, в частности, за счет минимального содержания иммуноглобулина А. Уровень общего билирубина, глюкозы, липопротеинов высокой плотности, активность γ-глутамилтранспептидазы имеет наименьшее значение, а иммуноглобулины G и M, показатели тимоловой пробы, содержание триглицеридов, липопротеинов низкой плонтности, коэффициента атерогенности - наибольшее.

Метаболическую характеристику В(III) группы крови отличает наименьшее значение уровня белка, повышенное содержание альбуминов и сниженное содержание всех фракций глобулинов. Установлено снижение иммуноглобулинов А, М, G. Характерна наиболее высокая активность аспартатаминотрансферазы, МВ-фракции креатинфосфокиназы.

Носителям АВ(IV) группы крови присуще наиболее высокий уровень общего белка, мочевой кислоты, липопротеинов высокой плонтности, креатинфосфокиназы, амилазы, а наименьшая активность щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, мочевины и общего билирубина. В ротовой

жидкости обследованных с АВ(IV) группой крови более высокий уровень мочевины, креатинина, глюкозы, магния, АЛТ, креатинфосфокиназы, амилазы, щелочной фосфатазы, липазы и мочевой кислоты. Наименьшее значение альбумина, С-реактивного белка и железа. Доказано, что корреляционная зависимость между показателями обмена крови и ротовой жидкости у клинически здоровых обследованных характеризует определенную автономность ротовой жидкости в норме. Авторы рекомендуют учитывать группу крови при оценке результатов биохимического исследования крови (Нуретдинова, 2007).

В исследовании Гусяковой (Гусякова, 2009) выявлены индивидуально-групповые показатели, характер колебания которых расценивается в качестве предикторов определенных патологических процессов. В крови и ротовой жидкости установлена биологическая вариабельность показателей углеводного, белкового и липидного обменов, ассоциированная со всеми группами крови. Индивидуализированы границы колебаний референтных величин с учетом групповой принадлежности крови (Гусякова, 2009). У обследованных с 0(I) группой крови с учетом градации по половому признаку выявлено, что уровень глюкозы, кальция, мочевой кислоты, ЛПВП и ЛПНП, АСТ, КФК, содержание гемоглобина - наименьшее.

Имеющиеся на сегодняшний день в арсенале медицинской науки высокотехнологичные методы исследования позволяют получить информацию о состоянии базовых метаболических путей в организме (Колотьева, 2012). Однако практически отсутствует система данных для индивидуализации молекулярных основ метаболизма, факторах эндогенной природы, определяющих физиологический уровень биохимического обмена и специфику индивидуальной реакции. И группа крови, как один из таких параметров, определяет особенности показателей метаболизма и молекулярную основу развития различной патологии (Гармонов и др., 2004; Гильмиярова и др., 2007; Lomenicket. al., 2010).

Полученные данные (Гильмиярова и др., 2012; Донсков, 2001) на базе изучения показателей обмена о связи определенных заболеваний с группами крови позволили составить метаболический профиль каждой из четырех групп крови в системе АВ0 (Гильмиярова, 2007). По специфике показателей, обладателей АВ(IV) группы крови авторы отнесли к белковому типу, так как у них самая высокая обеспеченность белками, они и реже болеют. Известно, что для носителей А(II) группы крови характерен широкий спектр заболеваний, в том числе и инфекционной природы. У них отмечена иммунологическая память о старых и свежих контактах с бактериальными и вирусными агентами. По уровню липидов отнесли их к липидному типу. (Гильмиярова и др., 2013) Для представителей 0(I) группы крови характерным является высокий уровень факторов специфической и неспецифической защиты, для них выявлена преимущественная связь с соматической патологией. Обладатели В(III) группы крови характеризуются достаточно хорошим здоровьем. Интересно отметить, что у них наиболее высокий уровень альбумина и холестерина.

Получены данные (Колотьева, 2012), раскрывающие биологическую вариабельность показателей углеводного обмена и его регуляторов, обусловленные групповой принадлежностью крови. Описано, что у пациентов с 0(I) группой крови глюкоза является активно метаболизирующим соединением: при самом низком ее содержании в крови относительно других групп крови наблюдается минимальный уровень инсулина, высокая амилолитическая активность, максимальная концентрация пирувата и лактата, что, вероятно обусловлено интенсивно протекающими процессами распада гликогена и анаэробного катаболизма. Для обладателей А(II) группы крови характерно наибольшее содержание инсулина и кортизола в сыворотке крови, что очевидно, вызвано усиленным синтезом данных регуляторов-антагонистов с целью поддержания метаболического баланса. У обследуемых с В(III) группой крови наблюдается самое высокое содержание пирувата и лактата, наибольшая активность ЛДГ, низкая

амилолитическая активность и минимальное содержание кортизола. Метаболический профиль лиц с AB(IV) группой крови характеризуется самым высоким содержанием глюкозы на фоне низкой амилолитической и лактатдегидрогеназной активности, повышенного кортизола, что вероятно, говорит о преобладании анаболических процессов. (Гергесова, 2009) Некоторые авторы считают, что углеводно-антигенные детерминанты "ненулевые" группы крови как сами по себе, так и в совокупности с другими предрасполагающими факторами, представляют собой риск развития тромбозов (Feuring et al, 2005; Гергесова, 2009). Выявлено, что у лиц с A(II), B(III), AB(IV) группами крови повышено содержание тромбоцитов, увеличена их спонтанная агрегационная активность, а также повышена способность образовывать конгломераты, если в качестве агрегирующего агента используется коллаген. У людей, имеющих AB(IV) группу крови усилена агрегация в ответ на адреналин.

Ученые предполагают, что группа крови человека может повлиять на маркеры дисфункции эндотелия в человеческом организме, которая имеет значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов (URL:http://www.medlinks.ru/article.php?sid=6197).

В настоящее время актуально дальнейшее более детальное изучение структурно-функциональных характеристик свойств отдельных углеводных детерминант, ответственных за каждую группу крови (Сахаров и др., 1996; Оловникова, 2001; Smolarek et.al., 2008).

Проведенное в Российской Федерации исследование NATION с использованием скриннингового определения HbA1c выявило распространенность предиабета в 19,26% случаев (20 млн.) (Дедов И.И. и др., 2016). Предиабет – это нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии сахарного диабета, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает любое из нарушений: нарушенную гликемию натощак (НГН) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) (Недогода и др., 2018; Lau et al., 2015).

Ранняя диагностика сахарного диабета и предиабета остается одной из наиболее важных проблем современной медицины. Несмотря на очевидные достижения в понимании механизмов развития и течения СД, определенных успехов в лечебно - диагностическом процессе, распространенность этого заболевания и количество больных СД во всем мире постоянно увеличивается (Кононенко и др., 2020).

В исследованиях, проведенных учеными Стамбульского университета, отмечено, что у турецкого населения (Medeniyet Göztepe Educationand Training Hospital) обнаружена значительная корреляция между группами крови и сахарным диабетом (Oner et al., 2016). Частота AB(IV) группы крови была значительно выше при СД1, а A(II) - при СД2.

Оценка взаимосвязи всех групп крови с СД2 проведена авторами во Франции и установлены риски (Fagherazzi et al., 2015). Показано, что группа крови A(II) была подвержена повышенному риску развития СД2 по сравнению с 0(I) группой крови. Наибольший рост риска развития сахарного диабета наблюдался у лиц с B(III) группой крови. AB(IV) группа крови не демонстрировала статистическую значимость, но ученые наблюдали больший риск развития СД 2 типа для этой группы крови. Поправка на концентрацию глюкозы и липидов плазмы натощак в подвыборке случай-контроль не изменила ассоциативных закономерностей. Сделан вывод, что люди с 0(I) группой крови имеют более низкий риск развития СД 2 типа во Франции. Авторы делают заключение, что группы крови должны быть исследованы в будущих клинических и эпидемиологических исследованиях на диабет, и необходимы дальнейшие патофизиологические исследования, чтобы определить, почему люди с 0(I) группой крови имеют более низкий риск возникновения СД 2 во Франции.

В Катаре было проведено исследование для установления корреляции между углеводными детерминантами групп крови, сахарным диабетом и полом пациентов (Bener et al., 2015). Полученные данные показали, что B(III) группа крови была значительно более распространена у больных с сахарным

диабетом по сравнению со здоровым населением в Катаре (25,7% против 20,4%). 0(I) группа крови была значительно менее распространена среди диабетических пациентов, по сравнению с недиабетическими (38,5% против 45,4%). Среди диабетиков мужчин, чаще встречалась только B(III) группа крови и была значительно выше, в то время как среди диабетиков женщин была распространенаA(II) группа крови (29,7% против 24,8% и 25,5% против 20%).

В исследовании (Okon et al., 2008), проведенном в Нигерии, авторы определяли у пациентов среднего возраста (49,21±9,25) относительную частоту возникновения сахарного диабета по отношению к группам крови AB0. В группах крови 0(I) и A(II) были выявлено значительно больше диабетиков, чем в контрольной группе, поэтому авторы заявляют, что 0(I) и A(II) группы крови более подвержены возникновению сахарного диабета.

Недавно было подтверждено (Naoto Egawa et al., 2013), что антигены группы крови связаны с предрасположенностью к возникновению злокачественных опухолей (Roberts, 1957; Moniwa, 1960), включая рак кожи (Xie et al., 2008), рак пищевода (Caygill et al., 2011), гепатоцеллюлярную карциному (рак печени) (Li et al., 2012) и рак поджелудочной железы (Wolpin et al., 2009, 2010; Greer et al., 2010; Nakao et al., 2011; Ben et al., 2011; Amundadottir et al., 2009). Что касается риска развития рака поджелудочной железы, то эпидемиологические (Wolpin et al., 2009, 2010; Greer et al., 2010; Nakao et al., 2011; Ben et al., 2011) и общегеномные исследования (Amundadottir et al., 2009) показали, что лица, имеющие 0(I) группу крови, имели самый низкий риск по сравнению с лицами, имеющими другие антигены группы крови в Китае.

Отмечен повышенный риск развития сопутствующего рака поджелудочной железы среди лиц с группой крови A(II), AB(IV) по сравнению с группой крови 0(I) (Wolpin et al., 2009). Еще один интересный вывод заключается в том, что рак поджелудочной железы чаще встречается с

длительно сохраняющимся СД2, чем у лиц без диабета, что также связано с группой крови.

Достижения в области геномного секвенирования позволили по-новому взглянуть на патогенез сахарного диабета. Недавнее исследование GWAS (полногеномный поиск ассоциаций) показало, что генетические варианты в локусе AB0 были связаны не только с риском развития диабета, но и с B(III) группой крови, демонстрирующей более низкий риск по сравнению с 0(I) группой крови (Qi et al., 2010), но и плазменные уровни растворимой молекулы межклеточной адгезии 1 и растворимого селектина E (Qi et al., 2010; Paré et al., 2008; Paterson et al., 2009; Barbalic et al., 2010), которые являются маркерами воспаления, предположительно связаны с риском развития СД2 типа (Meigs et al., 2004; Song et al., 2007). Кроме того, сообщалось, что SNP (однонуклеотидный полиморфизм) в локусе AB0 сильно ассоциирован с сывороточным фактором некроза опухоли альфа (TNF-α) (Melzer et al., 2008), который является провоспалительным цитокином, модулирующим скорость апоптоза протоковых клеток поджелудочной железы (Garcea et al., 2005), и адипоцитокином, который был вовлечен в развитие инсулинорезистентности (Mishima et al., 2001). Хотя, биологический механизм, лежащий воснове взаимосвязи между группой крови (AB0), диабетом и раком поджелудочной железы, не был подробно выяснен (Li et al., 2018; Greer et al., 2010), эти данные свидетельствуют о взаимодействии между антигенами групп крови, маркерами воспаления, СД2 и раком поджелудочной железы.

Этот биологический механизм взаимосвязи может включать модуляцию воспалительных процессов хозяина, связанных с антигенными детерминантами групп крови, что может способствовать прогрессированию рака и метастазированию (Greer et al., 2010; Garratty, 2000; Grivennikov et al., 2010). Однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующих антигены AB0, связаны с плазменными уровнями e-селектина (Paterson et al., 2009; Qi et al., 2010), p-селектина (Barbalic et al., 2010), растворимой молекулы

межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) (Barbalic et al., 2010; Pare et al., 2008) и TNF-α. Эти белки являются молекулами адгезии, необходимыми для рекрутирования иммунных клеток и, таким образом, опосредуют системный воспалительный ответ. Эти данные предполагают прямую роль генов, связанных с антигенными детерминантами групп крови, в инициации опухоли и злокачественности, поддерживая предложенную гипотезу зависимости детерминант крови и выживаемости раковых клеток. В качестве объяснения рассматривают ферменты гликозилтрансферазы антигенов эритроцитов, которые участвуют в иммуносупрессии злокачественных клеток, а также в модификации клеточной мембраны, сигнализирующей о модификации межклеточной адгезии и межклеточной адгезии во время тумор генеза (Hakomori et al., 1989; Zhang et al., 1997; Hakomori 1999, 2001). Дисрегуляция этих ферментов может способствовать прогрессированию и распространению карциномы (Cordon-Cardo et al., 1989; Roseman, 2001) аналогично механизму, по которому гликозилтрансферазы групп крови ассоциированы с риском венозной тромбоэмболии, то есть посредством регуляции плазменных уровней циркулирующего фактора Виллебранда (Jenkins et al., 2006; Franchini et al., 2014). Фактор фон Виллебранда модулирует связанные с опухолевым генезом процессы апоптоза и ангиогенеза, добавляя дополнительный интерес к этому механизму (Franchini et al., 2013).

Таким образом, анализ данных литературы дает информацию о метаболических особенностях, связанных с антигенными детерминантами групп крови человека и территориальными и рассовыми особенностями, которые могут носить характер, демонстрирующий предрасположенность к различным заболеваниям, изучив которые, возможно совершенствовать раннюю диагностику, в том числе предиабета и диабета.

1.2. Современные представления о структуре и функциях иммуноглобулина Е (IgE)

Известно, что IgE отличаются от иммуноглобулинов всех других классов уникальной способностью фиксироваться на наружной мембране клеток, благодаря строению Fc-фрагмента IgE, состоящего из трех высокоафинных доменов, которых нет у других классов иммуноглобулинов (Katoh et al, 2000; Телесманич, 2017, 2018) (рис.1.2). Установлено, что у людей с аллергическими заболеваниями синтезируются иные изоформы IgE, чем у здоровых лиц (Железникова, 2002; Гущин, 1998). Рецепторами для IgE (IgE связывающими факторами) является экспрессируемый на базофилах и клетках Лангерганса FceRI высокоафинный рецептор, а также низкоафинный рецептор FceRII или CD 23, представленный на Т и В лимфоцитах и дендритных клетках (Медуницин, 1999). Показано, что гены сывороточного IgE картируются на одной хромосоме с другими реагинами (5q и 12q) и интерлейкинами (CD 14) х-рецепторами, что способствует формированию фенотипа иммунной реактивности (Gao et.al., 1999; Телесманич, 2017, 2018).

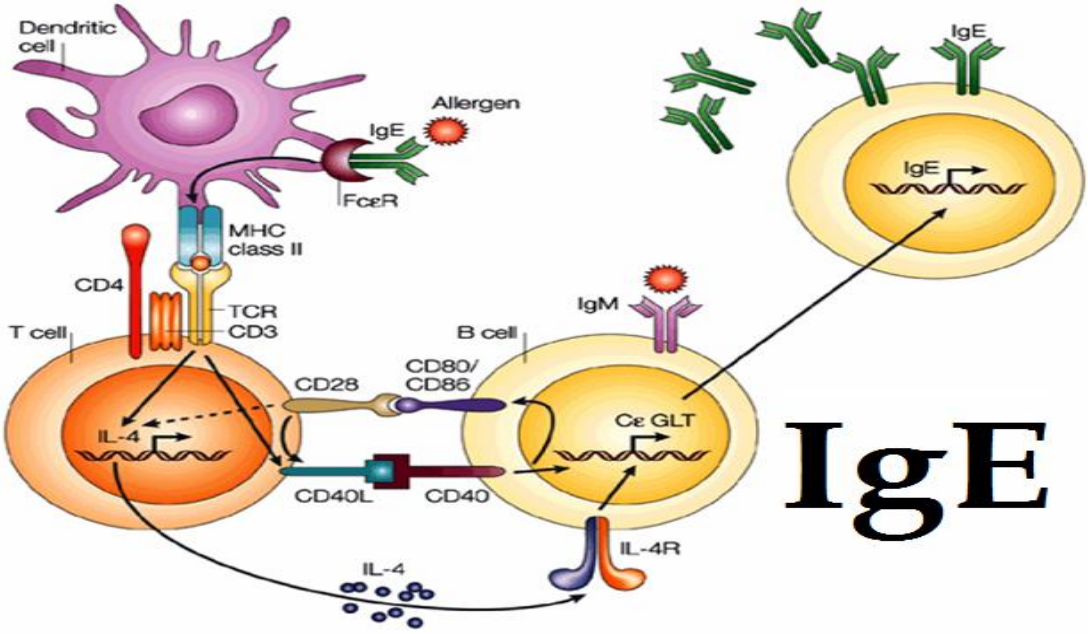

Рисунок 1.2 - Строение иммуноглобулина Е (Katoh et.al, 2000)

Иммуноглобулин E (IgE) хорошо известен своей ролью в аллергическом заболевании, проявления которого опосредованы через его два Fc-рецептора, FceRI и CD23 (FceRII) (Brian et al., 2017). Таким образом, IgE и его взаимодействие с этими рецепторами являются потенциальными мишенями для терапевтического вмешательства, и в этом направлении был достигнут значительный прогресс. Кроме того, недавние структурные исследования IgE-Fc, этих двух рецепторов и их комплексов, выявили замечательную степень пластичности на биохимическом интерфейсе IgE-CD23 и еще более замечательную степень динамической гибкости внутри молекулы IgE (Brian et al., 2017). Действительно, существует аллостерическая связь между двумя рецептор-связывающими сайтами, которые, как мы теперь знаем, расположены на некотором расстоянии друг от друга в IgE-Fc (на противоположных концах домена Ce3). Конформационные изменения, связанные с FceRI и связыванием CD23 с IgE-Fc, гарантируют, что их взаимодействия взаимно несовместимы (Brian et al., 2017). Оценка морфологических возможностей изменит структуры IgE, разъяснит коэволюцию антител и их рецепторов, что может открыть новые терапевтические возможности, связанные с метаболическими особенностями.

FceRI принадлежит к семейству иммунных рецепторов мульти-субъединицы и конститутивно выражено на человеке и мышах MCs и basophils как гетеро-тетрамерный приемный аппарат составленный α, β, и 2 цепей γ (Leticiadelas Vecillas Sánchez et al., 2017). В дендритных клетках и моноцитах человека он экспрессируется в виде тримера $\alpha\gamma_2$. Для распознавания аллергена, α-цепь приемного устройства связывает к IgE через 2 внеклеточных Ig-подобных домена на зоне Fc антитела. Мембранотранспортирующая β-цепь и две дисульфидно-связанные идентичные γ-цепи содержат один иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM), который отвечает за трансдукцию сигнала. Фосфорилирование γ-субъединицы ITAMs имеет важное значение в инициировании и индуцировании нисходящего распространения

внутриклеточной сигнализации. С другой стороны, было высказано предположение, что фосфорилирование β-субъединицы ITAM имеет усилительную и/или подавляющую функцию для событий сигнализации, опосредованных цепью γ. Тирозинкиназа Lyn конститутивно связана с цитоплазматическим хвостом цепи FceRI β (Kalesnikoff et al., 2008; Kopeć et al., 2006; Sibilanotal., 2014).

IL-4 и IL-13 индуцируют переключение класса иммуноглобулинов с других изотипов на IgE (Sloane et al., 2016; Torres et al., 2017). Эти два цитокина взаимодействуют с рецепторами на поверхности B-клеток, чтобы инициировать сигнальный каскад, опосредованный Янус Киназами (JAK3), датчиком сигнала и активатором транскрипции (Coombs, 1963). Второй сигнал необходим для того, чтобы произошло переключение класса на IgE, и это включает CD40 на B-клетке, взаимодействующей с CD40-лигандом на T-клетке (Picard et al., 2016). Как только IgE вырабатывается аллергенспецифичными B-клетками, он высвобождается в кровоток.

Существует форма IgE, известная как «общий IgE», который производится без необходимости представления антигена и ко-стимуляции T-клеток (хотя для этого все еще может потребоваться IL-4) (Galvão et al., 2016). Этот естественный IgE, по-видимому, не подвергается соматической гипермутации и направлен против само-антигенов. Количество этого IgE, по-видимому, увеличивается с возрастом, хотя его функция продолжает оставаться неизвестной (Patil et al., 2012). Независимо от того, производится ли он с помощью или без помощи T-клеток, IgE присутствует в очень малых концентрациях в сыворотке крови, по сравнению с другими иммуноглобулинами (например: IgG - 10 мг/мл, IgE - 50 нг/мл). Период полувыведения свободного IgE также значительно короче, чем IgG (примерно 2 против 21 дня соответственно) (Leckband et al., 2013). Молекула IgE имеет размер около 190 КДА и структурно подобна другим иммуноглобулинам с двумя тяжелыми и двумя легкими цепями. Тяжелые цепи состоят из 4 постоянных доменов (Ce1-4), в отличие от IgG, который

имеет только 3 постоянных домена в своей тяжелой цепи. Область Ce2 IgE фактически заменяет область шарнира, найденную на IgG, что приводит к асимметрично свернутой молекуле. IgE обычно циркулирует в крови и присоединяется ко многим различным типам клеток через один из его рецепторов. Область Ce2-3 связывается с этими рецепторами, закрепляя его на месте на поверхности клетки. IgE может оставаться связанным со своим рецептором высокого сродства (FceRI) в течение нескольких недель (Mallal et al., 2008).

Иммуноглобулин E (IgE) – гетеродимерный гликопротеин. Известно, что гликозилирование IgE проявляет значительную межиндивидуальную вариабельность, и несколько сообщений указывают на его значимость в определении активности IgE (Sutton et al., 2015; Plomp et al., 2014).

Иммуноглобулин E является ключевым медиатором в защите от гельминтов и паразитарной инфекции, а также при патологических состояниях, включая аллергические реакции, противоопухолевую защиту и аутоиммунные заболевания (Gusareva et al., 2014).

Повышенные уровни сывороточного IgE являются общим показателем иммунной дисрегуляции. Обычно повышенный уровень IgE ассоциирован с дефектами переключения классов Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, серьезными дефектами толерантности Т-лимфоцитов и дефектами иммунитета на интерфейсе «хозяин-окружающая среда» (Altin et al., 2010).

Причинно-следственная роль IgE в запуске каскада биохимических событий, связанных спривoдящим к противовоспалительным реакциям, аллергическому заболеванию, известна (Fick et al., 2000). Лечение, которое избирательно подавляет активность IgE, является логичным подходом в управлении аллергической реакцией. Одна из таких стратегий использует RhuMAb-E25, рекомбинантное гуманизированное IgG (Fick et al., 2000) моноклональное антитело против IgE, которое связывается с IgE. Связываясь с IgE и удаляя его через образование иммунного комплекса, пул IgE,

доступный для взаимодействия с тучными клетками и базофилами, тем самым уменьшается, и аллергическая реакция ослабляется.

Иммуноглобулин Е связывается с фрагментом кристаллизующихся (Fc) рецепторов, расположенных преимущественно на поверхности тучных клеток (Mee Kyoung Kim et al., 2018; Kinet, 1999**)**. IgE играет ключевую роль в сигнальной реакции на аллергены. Связывание IgE с Fc-рецептором активирует дегрануляцию тучных клеток и высвобождение цитокинов, хемокинов, гистамина, протеогликанов и протеаз тучных клеток. Клинически уровень IgE повышается у пациентов с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и сенной лихорадкой (Silverberg, 2015). В последнее время было показано, что уровень IgE повышается у пациентов с несколькими хроническими заболеваниями, включая ревматоидный артрит, атеросклероз и ишемическую болезнь сердца (Zhang et al., 2012).

Ранее проведенные исследования на мышах показали, что тучные клетки способствуют развитию индуцированного диетой ожирения и сахарного диабета (Mee Kyoung Kim et al., 2018; Liu et al., 2009; Wang et al., 2011). Медиаторы воспаления, высвобождаемые тучными клетками, повышают проницаемость капилляров и запускают вазоконстрикцию и ремоделирование эндотелиальных клеток у больных атеросклерозом (Zhang et al., 2010; Sun et al., 2007). Кроме того, эти медиаторы повышают цитокин-индуцированную инсулинорезистентность (ИР) и ухудшают секрецию инсулина (Wang et al., 2011). Мыши, не имеющие тучных клеток или получившие ингибиторы тучных клеток - кромолин или кетотифен, в эксперименте были полностью защищены от развития СД 2 типа (Liu et al., 2009). В животных моделях тучные клетки непосредственно участвуют в развитии вызванного диетой ожирения и диабета, а ингибиторы тучных клеток дают надежду пациентам с этими распространенными хроническими воспалительными состояниями (Liu et al., 2009) .

Важно отметить, что недавнее исследование в США показало более высокую распространенность СД 2 типа у пациентов с атопическим

дерматитом, в отличие от контрольной группы. Возможные объяснения включают общие генетические локусы риска для бронхиальной асмы и СД 2 типа (Lee et al., 2002); диабетогенные эффекты хронического, системного низкодифференцированного воспаления у пациентов с умеренной и тяжелой бронхиальной астмой (Miossec et al., 2012) и/или малоподвижный образ жизни, связанный с артериальным давлением (Andersen et al., 2017). Авторы предполагают, что сенсибилизация IgE может играть определенную роль в развитии СД 2 типа. Изучена взаимосвязь между сенсибилизацией IgE и метаболическим синдромом (синдромом инсулинорезистентности).

Несколько небольших популяционных исследований человека указывают на связь между уровнем IgE плазмы крови и ишемической болезнью сердца (Wang et al., 2011, 2013, 2016, 2017; Xu et al., 2018; Kovanen et al., 1998; Shahzad et al., 2010). Предыдущее исследование двух независимых китайских популяций (982 пациента из Центрального Китая и 240 пациентов из Восточного Китая) показало, что уровень IgE в плазме крови был самым высоким среди пациентов с острым инфаркт миокарда, сопровождающихся нестабильной стенокардией - почти в два раза выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Показано, что IgE является самым популярным активатором тучных клеток (Xu et al., 2012), играющих важную роль при СД2.

Сообщено, что плазменные уровни СРБ, IgE и химазы ассоциируются с состоянием диабета (Yeh et al., 2003). В этом исследовании изучена гипотеза о том, что пациенты с преддиабетом имеют более высокие уровни СРБ плазмы, IgE, и химазы и триптазы клеток, следовательно, эти воспалительные молекулы являются важными факторами риска развития преддиабета. Как уже говорилось, hsCRP (СРБ) является хорошо известным риском развития диабета и предиабета; исследование продемонстрировало, что IgE плазмы и химаза также выше у пациентов с предиабетом, чем у лиц без диабета. IgE и химаза были значимыми факторами риска развития

предиабета. Предполагают, что высокочувствительный СРБ является распространенным воспалительным биомаркером (Yeh et al., 2003), а сахарный диабет считается хроническим воспалительным заболеванием у больных (Lumeng et al., 2009).

СРБ больше нормы у диабетических и предиабетических пациентов может отражать степень воспаления среди этих пациентов. Высокие плазменные уровни химазы и триптазы у предиабетических и диабетических больных (Retnakaran et al., 2003) предполагают активацию тучных клеток. Активированные тучные клетки могут использовать мембранный белок LFA-1 для того чтобы увеличить дифференциацию Т-клеток (Sayed et al., 2007), который имеет важное значение в патогенезе экспериментального СД2 у мышей (Nishimura et al., 2009).

В атеросклеротических поражениях человека было обнаружено повышенное содержание IgE, локализованого на тучных клетках, макрофагах, клетках ровной мышцы, эндотелиальных клетках. *In vitro* наблюдали IgE индуцированное воспаление и апоптоз в макрофагах, гладкомышечных клетках и эндотелиальных клетках, наряду с пониженным внеклеточным pH (Wang et al., 2011).

Все изописанных событий требуют взаимодействия между IgE и его рецептором FceRI. Отсутствие FceRI рецептора у генетических линий мышей при атеросклеротической диете, и макрофаги от FceRI-дефицитных мышей не реагировали на стимуляцию IgE (Wang et al., 2011). В человеческих атеросклеротических поражениях, был обнаружен кислотный pH в областях, богатых макрофагами и IgE (Shi, неопубликованные наблюдения), предполагая, что IgE влияет на макрофаги в атерогенезе человека. Авторами сделан вывод (Wang et al., 2011), что в качестве второго из возможных механизмов, IgE может участвовать в патогенезе СД2 через активацию макрофагов и других воспалительных клеток. Хотя могут потребоваться более масштабные или независимые демографические исследования, чтобы подтвердить наблюдения этого исследования. Повышенные уровни в плазме

крови протеазы тучных клеток и IgE могут служить важными факторами риска возникновения сахарного диабета у лиц с нарушением глюкозы натощак (I-IFG) и с нарушением толерантности к глюкозе (I-IGT), а также смешанные нарушения IFG/IGT и могут быть биомаркерами для мониторинга предиабета человека и его лечения.

Также отмечено, что значение IgE-зависимых реакций в патогенезе острого инфекционного мононуклеоза иллюстрируют сообщения о значительном увеличении в крови больных CD23+ В-лимфоцитов и CD23+ моноцитов, а также sC23 (Железникова, 2002; Furukava et al., 1992; Hashimoto et al., 1997).

1.2.1.Роль реагинов при заболеваниях, не относящихся к аллергическим

Вопрос о роли иммуноглобулинов класса Е в патогенезе соматических, инфекционных и аутоиммунных заболеваний находится на стадии накопления фактов.

Антитела класса IgE рассматривают как ведущий патогенетический фактор атопических состояний различной этиологии. В настоящее время, появляются новые факты, свидетельствующие о необходимости изучения роли IgE как фактора регуляции гомеостаза в патогенезе соматических заболеваний.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о важной роли иммунного воспаления в развитии сахарного диабета 2 типа. Существует мнение, что у пациентов с СД 2 типа обнаруживается воспаление низкой степени выраженности за годы до первых клинических проявлений. Однако, различия в дизайне и используемых методах исследования затрудняют сопоставление результатов, и данные бывают, носят противоречивый характер (Беспалова и др., 2014). Изучение патогенеза СД1 и СД2 с позиций участия в нем клеток иммунной системы являются

актуальной задачей. Обобщенные знания в этой области помогут сформировать новые подходы к лечению на основании деликатной коррекции, ведущей к устранению воспаления. В последнее время практически сформировались воззрения, поддерживающие Th1/Th2 гипотезу, в соответствии с которой иммунная система развивается либо через Th1, либо через Th2 путь. Это будет означать, что развитие IgE-опосредованной аллергии будет понижать риск развития СД1 (Poep, 2003) (рис.1.2.1).

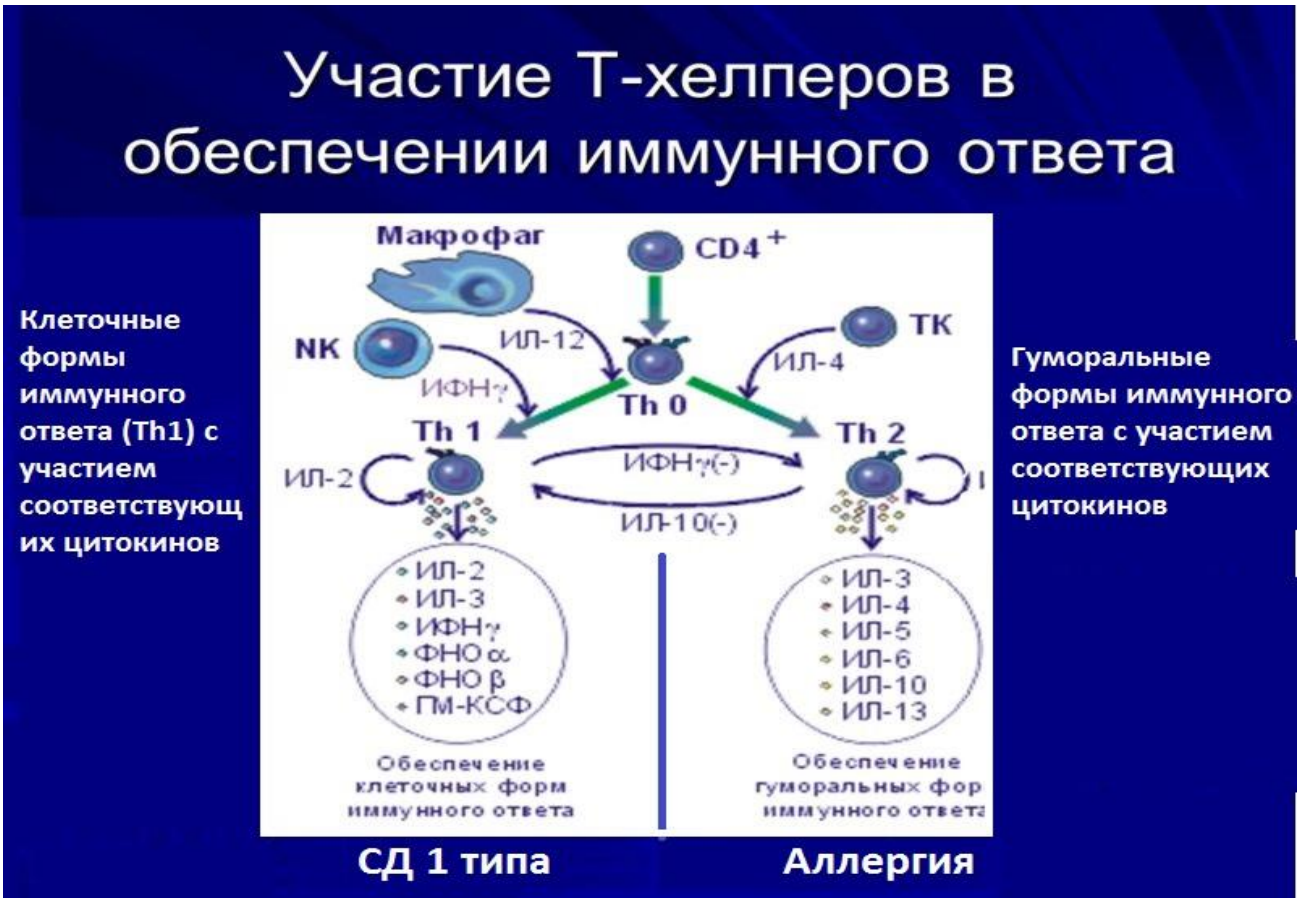

Рисунок 1.2.1 - Участие Т-хелперов в обеспечении иммунного ответа (Poep, 2003)

Усиление поликлонального ответа считают маркером экспансии Th2. Переключающими на синтез IgE цитокинами и на развитие Th2 пути являются IL-4; IL-13 (Jelinek, 2000) Подавление IgE происходит под влиянием IL-12; IL-18; IFNα; IL-8. В свою очередь IL-12 и 18 являются активаторами продукции IFNγ и Th1 пути (Hofstraetal., 1998). IL-4 – активатор секреции IgE и антогонист IFNγ. Известно, что данные цитокины

являются функциональными антагонистами, что проявляется во взаимосвязном торможении их физиологических эффектов, а так же в разных направлениях сдвига дифференцировки наивных Th0. Известно, что действие индукторов дифференцировки наивных Th0 в направлении Th2 доминирует над действием индукторов в направлении Th1. Кроме того, дифференцировка наивных Th0 в Th2 является необратимой, тогда как клон Th1 может регрессировать в Th2. IL-12 запускает каскад стимуляции синтеза клона Th1, которая связана с IFNγ - фактор воспаления (Кетлинский и др., 2008). Таким образом, любой фактор, способствующий дифференцировке Th1 автоматически ингибирует развитие Th2. К таким факторам относят IL-12 и IFNγ. Th2 путь связан с экспрессией IL-4 (противовоспалительный фактор), стимулирующего синтез IgE (аллергический путь). Экспрессия IL-4 ограничивает синтез провоспалительных цитокинов (IL-1β; IL-6; IL-8; IL-12; TNFα). К числу цитокинов, которые могут принимать участие в противоопухолевой защите относится IL-23 - член семейства IL-12, обладающими свойствами провоспалительных цитокинов, усиливающих продукцию IFNγ, увеличение продукции IL-10 и IL-17. IL-12 действует в качестве индуктора секреции IFNγ и ингибитора секреции синтеза IgE, индуцированного IL-4.

IL-12, переключая дифференцировку Th0 в Th1 оказывает противоопухолевый эффект, IL-12 является ключевым в развитии Th1 пути. Усиление роста опухоли ассоциируется со снижением продукции IL-12 и усилением продукции IL-10. Вместе с тем Th1 путь связан с развитием СД1 и с противовирусной активностью.

CD 23 (FcERII) - низкоаффинный рецептор для IgE, индуцирует секрецию клетками провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-6, тесно взаимодействует с CD 21 рецептором, связывающим антиген gp350/220 вируса Эпштейна--Барр (Ковальчук, 2005). Тяжесть клинических проявлений острого инфекционного мононуклеоза (ВЭБ) связывают с повышенными концентрациями IgE (Th2 путь) и CD 23+ (Железникова, 2002).

В настоящее время роль воспаления при нарушении углеводного обмена, ведущего к формированию СД2 и в течение СД1 находится на стадии накопления фактов. Этому посвящено небольшое количество работ. Изменение концентрации IgE, как патогенетический признак воспаления описан у больных с хроническим нефритом. Показано, что у больных с неадекватным ответом на проводимое лечение рост концентрации IgE. У лиц с благоприятным течением нефрита концентрация IFNγ достоверно выше, что свидетельствует о продуктивном воспалении по пути Th1, а концентрация IL-4 и IgE соответственно ниже, чем в крови больных с неблагоприятным течением нефрита. Таким образом, высказывается предположение о развитии у группы с неблагоприятным течением аллергического компонента аллергического процесса (высокий IgE, IL-4, низкий IFNγ), развитие такого пути связывают с отсутствием индукции IL-12, направляющего дифференциацию Th0 по пути Th1 (Федичева и др., 2010).

В последнее время, уже известно, что особенности обмена веществ могут влиять на интенсивность цитокинопродукции и спектр продуцируемых цитокинов (Donath et al., 2011).

СД2 характеризуется выраженным нарушением метаболизма инсулина и глюкозы. Как правило, на ранних этапах заболевания, инсулин вырабатывается β-клетками поджелудочной железы в избыточном количестве, с тем чтобы компенсировать все более усугубляющуюся инсулинорезистентность. Однако, с течением времени, компенсаторные механизмы утрачивают свою эффективность и в организме развивается гипергликемия (Donath et al., 2011).

Важная роль аутоиммунных воспалительных процессов в развитии СД1 является общепризнанной (Хаитов и др., 2008).

Уже практически определено развитие иммунитета при СД1 по пути Th1 и развитие воспаления (IFNγ), при низкой продукции IgE.

В последнее время было показано, что и СД2 сопровождается развитием субклинического воспаления, ассоциированного с поднятием уровня терминального комплекса комплемента (Аракелова и др., 2010).

Показано, что для пациентов с СД2 характерно повышение содержания IL-4, IL-6, IL-10, TNFα и IL-17A.

У здоровых лиц при высоком содержании глюкозы in vitro увеличивалась секреция IL-23 и TNFα - факторов воспаления. У пациентов с СД2, повышение глюкозы не приводило к увеличению этих факторов субклинического воспаления (Кологривова и др., 2013).

TNFα известен как цитокин, способный еще более усугублять инсулинорезистентность (ИР), таким образом, верояно, способствуя формированию порочного круга и поддержанию воспалительного фона при СД2 (Shoelson et al., 2006).

В норме экспрессия противовоспалительного цитокина IL-4 должна ограничивать синтез провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-23, они усиливают продукцию IFNγ и TNFα, а также IL-10 и IL-17.

Таким образом, при СД2 наблюдается не только повышение содержания IL-4, понижение IFNγ, но и сбой закономерностей каскада Th1/Th2. А факторами предрасположенности к СД2 являются отсутствие повышения IL-23 и TNFα (факторов воспаления), при повышении концентрации глюкозы, эта система остается также инертной и к воздействию инсулина у людей с нарушениями углеводного обмена (Кологривова и др., 2013).

Важным компонентом инсулинорезистентности при СД2 является дислипидемия (Betteridge, 2011).

Как правило, СД 2 типа предшествует нарушение толерантности к углеводам. В настоящее время считается, что в развитии СД2 и его осложнений, помимо, собственно, глюкозотоксичности и метаболических расстройств принимает активное участие иммунное воспаление, однако,

взаимосвязи между этими патологическими процессами изучены недостаточно (Jagannathan-Bogdan et al., 2011).

Известно, что гипергликемия при СД2 приводит к гликированию белков различных фракций. Было показано, что концентрация ревматоидного фактора (РФ) прямо коррелирует с уровнем конечных продуктов гликозилирования иммуноглобулинов в сыворотке крови (Basta et al., 2004; Newkirk et al., 2003).

Было показано, что дислипидемия существенно влияет на функционирование различных клеточных субпопуляций, в том числе ингибирует Th1 путь и активирует Th2 путь иммунного ответа (Shamshiev et al., 2007). При СД 2 типа внимание исследователей уделялось изучению содержания аутоантител к компонентам клеток поджелудочной железы (Umpaichitra et al., 2002). Отмечено, что также максимальная частота выявления повышенных титров антител в ткани сердца. При сочетании нарушения толерантности к углеводам и артериальной гипертензии, низкому количеству Т-регуляторных лимфоцитов сопутствовало повышенное содержание РФ и антимитохондриальных антител. Артериальная гипертензия ассоциировалась с дислипидемией и сопровождалась увеличением концентрации РФ и антител к ядерным антигенам (Dedkova et al., 2010).

Показано, что лептин, секретируемый жировой тканью в количестве прямо пропорциональном общему объему жировой массы в организме, подобно цитокинам IL-2, IL-7, увеличивает поверхностную экспрессию Glut1 и поступление глюкозы в лимфоциты, активирует Т-хелперный ответ 1 типа, повышает продукцию провоспалительных цитокинов - TNFα, IFNγ,IL-2, IL-6, а они в свою очередь повышают количество рецепторов лептина в иммунокомпетентных клетках (Lam et al., 2007).

С другой стороны лептин снижает уровень противовоспалительного цитокина IL4, IgE и содержания клеток с рецептором CD23 (Зубаткина и др., 2015). Показано, что увеличение концентрации лептина (что происходит при

повышении массы тела), ассоциировано с низким содержанием IL-4, IgE и с высоким содержанием провоспалительных цитокинов. То есть, повышение лептина сопровождается повышением IFNα и γ в крови (Th1 путь).

К иммунологическим маркерам СД относятся антитела к островковым клеткам (ICA-islet-cell antibodies, AT-ICA), антитела к инсулину ипроинсулину (IAA-insulin auto antibodies, AT-IAA) и антитела к глутамат-декарбоксилазе (GAD-glutamic acid decarboxilase autoantibodies, AT- GAD). По мнению большинства авторов, с антителами к островковым клеткам связана деструкция β-клеток, а антитела к глютаматдекарбоксилазе отражают наличие аутоиммунного воспаления в панкреатической ткани (инсулит). Показано, что у больных с СД2 в возрасте от 30 до 50 лет данные иммунологические маркеры встречаются в 47,5% случаев и связаны с нарушением липидного обмена (Байбурина, 2011).

При СД 1 типа в 31% случаев отмечалось превышение титра антител к инсулину и глутаматдекарбоксилазе, что коррелировало с индексом атерогенности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена на базе кафедры общей и клинической биохимии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации и лечебно-диагностической компании «Лонга Вита», Ростов-на-Дону.

В работе проведен анализ изменений общих и специфических реагинов (IgE), глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c), а также фенотипов групп крови человека у 241 обследуемых в возрастной группе от 18 до 91 года. Верификация, диагноз заболевания и степень компенсации углеводного обмена устанавливалась квалифицированными специалистами г. Ростова-на-Дону согласно рекомендациям ВОЗ (WHO, 1999, с дополнениями, 2006, 2013) и «Национальным стандартам оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2002).

Критериями включения сывороток крови в исследование считались:

- информированное согласие на участие в исследовании;
- разрешение этического комитета

Критериями исключения считались:

- гемолизированная сыворотка
- липемичная сыворотка
- отказ от участия в исследовании
- возраст менее 18 лет
- исследование на яйца глист
- наличие IgE-антител, характерных для аллергических атопических, анафилаксических и иммунопатологических заболеваний

Весь контингент был разделен на 4 подгруппы:

- подгруппа 0 - контрольная группа, включающая контингент с нормальным уровнем глюкозы (4,2-6,1 ммоль/л) и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) (4,0-6,2%);
- подгруппа 1 - показатели 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 гемоглобина (HbA1c) по верхней границе нормы и тенденции к превышению нормы (глюкоза 6,2-7,8 ммоль/л; HbA1c 5,9-6,9%) (предиабет);
- подгруппа 3 - выраженное нарушение толерантности к глюкозе (СД1 и СД2) (глюкоза 8-20,3 ммоль/л; HbA1c 6,7-13,6%).

Исследовалась негемолизированная прозрачная сыворотка крови человека. Образцы сыворотки крови хранились при температуре 2-8^{0}С не более 2 дней или при температуре -20^{0}С и ниже не более 3 месяцев. Повторное замораживание обрацов не допускалось. Перед проведением анализа исследуемые образцы сыворотки крови выдерживали при комнатной температуре (18-25^{0}С) не менее 30 минут. Перед проведением анализа наборы извлекались из холодильника, вскрывались (extempore) все компоненты и выдерживались при комнатной температуре (18-25^{0}С) в течение времени не менее 30 минут.Далее приготавливались рабочие растворы в соответствии с инструкцией набора по проведению ИФА.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1

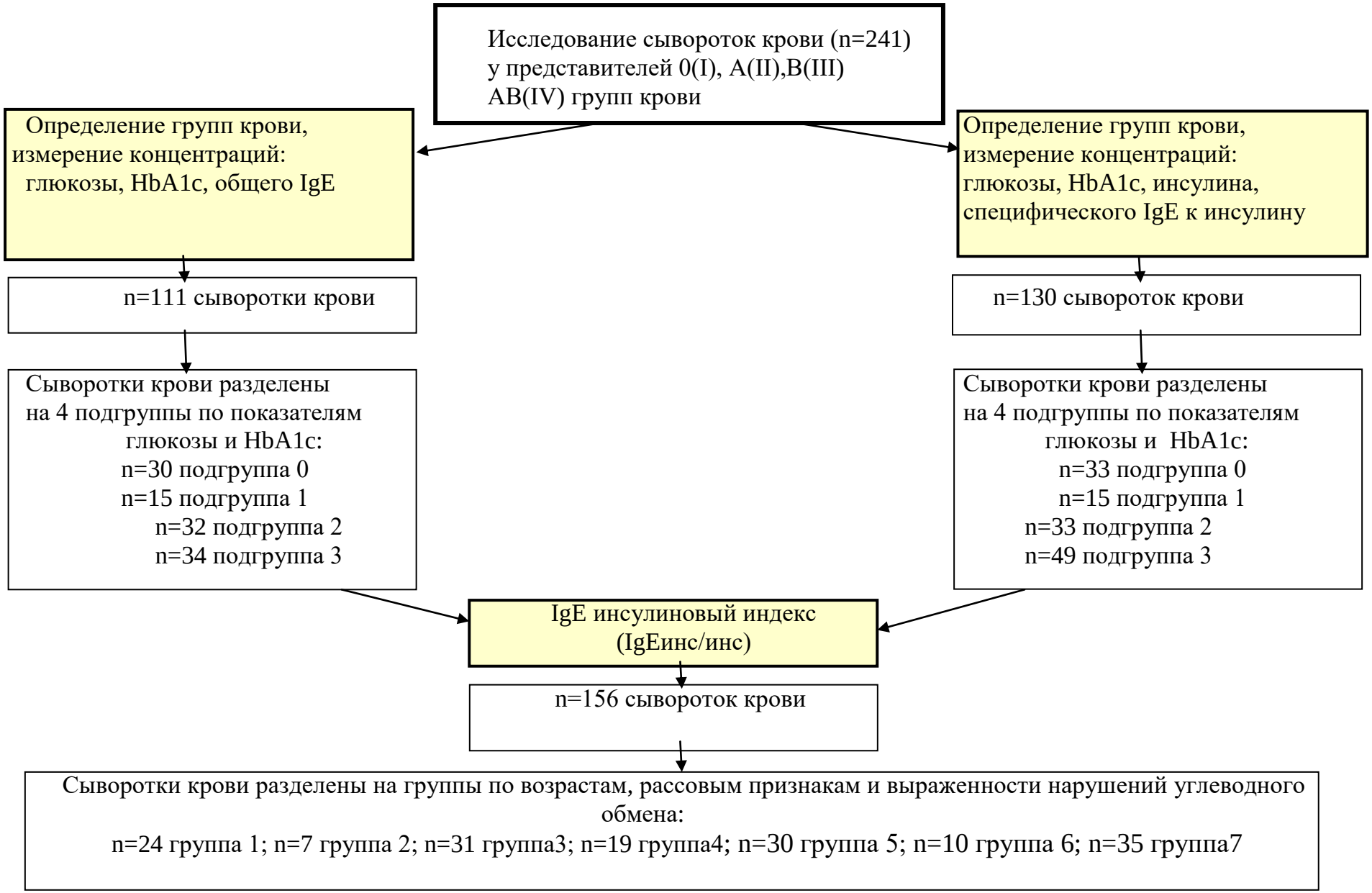

Рисунок 2.1 Дизайн исследования.

2.2. Биохимические методы исследований

2.2.1. Метод определения концентрации глюкозы в сыворотке крови энзиматическим колориметрическим методом без депротеинизации

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом без депротеинизации, использовали набор реагентов (производитель ООО" ОльвексДиагностикум", г. Санкт-Петербург). Принцип метода: β-D-глюкоза под действием фермента глюкозооксидазы окисляется до D-глюконолактона. Образующаяся H_2O_2 под действием пероксидазы способствует окислительному азосочетанию 4-аминоантипирина и фенола с образованием окрашенного соединения - хинониминовый краситель. Схема реакции:

1. β -D-глюкоза + O_2 + $H_2O \xrightarrow{\text{глюкозоксидаза}}$ глюконовая кислота + H_2O_2

2. H_2O_2 + 4-ААР + фенол $\xrightarrow{\text{пероксидаза}}$ хинониминовый краситель + 4 H_2O.

Интенсивность окраски реакционной среды пропорциональна содержанию глюкозы в исследуемом материале и определяется фотометрически. Расчет концентрации глюкозы в крови (С, ммоль/л) проводят по формуле (2.3.1.):

$$\text{Сгл} = \frac{\text{Епробы}}{\text{Екалибр}} * 10 \text{ ммоль/л,(2.3.1.)}$$

где Е пробы - оптическая плотность исследуемой пробы,

Е калибратора - оптическая плотность калибровочной пробы,

10 ммоль/л - концентрация глюкозы в калибраторе.

Диагностическая интерпретация для взрослых - показатели нормы от 4,2 до 6,1 ммоль/л.

2.2.2. Метод определения процентного содержания гликогемоглобина (HbA1c) с помощью метода, основанного на аффинной хроматографии в микроколонке гликированной и негликированной фракции гемоглобина гемолизата крови

Процентное содержание гликогемоглобина (HbA1c) в крови определяли с помощью набора «Гликогемотест» (рис. 2.3.2) (г. Москва), который применяют для диагностики латентной (скрытой) формы сахарного диабета. Принцип метода основан на аффинной хроматографии в микроколонкегликированной и негликированной фракции гемоглобина гемолизата крови. Аффинный сорбент, содержащий 4-аминометилфенилбороновую кислоту обеспечивает специфическое связывание гликогемоглобина. На второй стадии, низкий pH обеспечивает переход бороновой кислоты в свободную ионную форму с высвобождением гликированной фракции гемоглобина.

Измерение оптических плотностей обеих фракций при длине волны 414 нм (в качестве образца сравнения использовали дистиллированную воду), позволяет рассчитать относительное содержание гликогемоглобина. В качестве контроля используют коммерческий концентрированный образец гликированного гемоглобина (HbA1c). Нормальные величины HbA1c у здоровых людей составляет 4,0-6,2% (NGSP).

Рис. 2.3.2 Набор «Гликогемотест».

Содержание гликогемоглобинаHbA1c рассчитывали по формуле (2.3.2.):

$$\%\mathrm{HbA1c} = \frac{\text{ОП(Б)}*100}{\text{ОП(Б)}+2{,}07*\text{ОП(А)}} * 0{,}71 + 1{,}9, (2.3.2.)$$

где ОП(Б) - оптическая плотность фракции Б,

ОП(А) - оптическая плотность фракции А,

2,07 - пересчетный коэффициент оптической плотности фракции А (соотношение объема фракции А, равной 6,2 мл и фракции Б, равной 3,0 мл);

100 - пересчетный коэффициент для вычисления процентного содержания;

0,71+1,9 - пересчетные коэффициенты для вычисления фракции HbA1c из общего содержания гликогемоглобина.

2.3. Иммунохимические методы исследований

2.3.1. Метод твердофазного одностадийного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (Mercodia Insulin ELISA) для проведения количественного определения инсулина человека в сыворотке крови

Концентрацию инсулина определяли на основании «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА в сыворотке крови. На внутренней поверхности лунок планшета иммобилизованы мышиные моноклональные антитела к инсулину человека. В лунках планшета, при добавлении исследуемого образца, происходит связывание инсулина, содержащегося в исследуемом образце, с антителами на твердой фазе. Образовавшийся комплекс выявляют с помощью конъюгата мышиных моноклональных антител к инсулину человека с пероксидазой хрена. В результате образуется связанный с пластиком «сэндвич», содержащий пероксидазу. Во время инкубации с раствором субстрата тетраметилбензидина (ТМБ) происходит окрашивание растворов в лунках. Интенсивность окраски прямо пропорционально концентрации инсулина в исследуемом образце. Концентрацию инсулина в исследуемых образцах определяли по

калибровочному графику зависимости оптической от содержания инсулина в калибровочных пробах. Показатели нормы - 2-25 мкЕ/мл.

2.3.2. Метод определения содержания общего IgE в сыворотке крови человека твердофазным методом иммуноанализа основанным на принципе «сэндвича»

Общий IgE в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа «ДС-ИФА- IgE общий» (НПО «Диагностические системы» г. Нижний Новгород). Тест-система представляет собой "сэндвич-вариант" одностадийного твердофазного ИФА. Для его реализации использовали два моноклональных антитела с разной специфичностью к двум доменам молекулы IgE: первые антитела иммобилизованы на твердой фазе, вторые мечены пероксидазой хрена, входят в состав конъюгата. В лунках планшета, при добавлении исследуемого образца и конъюгата, происходит иммобилизация IgE, содержащегося в исследуемом образце, и связывания его с конъюгатом. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству общего IgE в исследуемом образце. Концентрацию общего IgE определяли путем измерения оптической плотности на основании калибровочного графика. В качестве контроля использовали коммерческую сыворотку с известным содержанием IgE. Диагностическая интерпретация для взрослых - показатели нормы от 25 до 100 кМЕ/л.

2.3.3. Метод определения содержания аллергенспецифического IgE к инсулину в сыворотке крови человека методом твердофазного неконкурентного непрямого ИФА

Уровни специфического IgE определяли твердофазным неконкурентным непрямым иммуноферментным методом в сыворотке крови (Ig E-Ат-ИФА) серии «Иммунотекс» (Ставрополь). Чувствительность набора

составляет не менее 50 КЕ/л. В наборе использовали моноклональные анти-IgE-антитела, входящие в пероксидазныйконъюгат, способный выявлять в сыворотке крови человека антитела класса иммуноглобулина Е, которые аффинно взаимодействуют с аллергенами, сорбированными на поверхности полистиролового планшета.

Активность пероксидазы определяли по раздлжению субстрата – перекиси водорода. Продукт реакции разложения превращает молекулы хромогена (ТМБ - тетраметилбензидина) в окрашенное соединение, количество которого пропорционально содержанию IgE-антител к соответствующему аллергену в анализируемом образце.

Результаты анализа регистрируют с помощью фотометра при длине волы 450 нм. Показатели нормы - 0-50 КЕ/л.

2.3.4. Определение групп крови - «Эритротест» - цоликлонов анти-А, анти-В и анти - АВ диагностических жидких для определения групп крови человека системы АВ0 (антитела моноклональные анти-А, анти-В, анти-АВ)

Для определения групп крови человека системы АВ0 использовали моноклональные антитела класса IgM двух мышиных гибридом анти-А, анти-В, анти-АВ в реакции прямой гемагглютинации эритроцитов с сответствующими антителами на плоскости «Эритротест$^{т.м}$ - цоликлоны» (производство ООО «Гематолог», г. Москва).

В качестве контроля использовали тест-эритроциты ID-DiaCell AB0 для определения групп крови перекрестным способом.

2.4. Статистическая обработка результатов исследований

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартного програмного пакета STATISTICA версии 13.0.

Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для нормально распределенных признаков вычисляли среднее значение ± стандартную ошибку. Для оценки различий нормально распределенных признаков применяли параметрический критерий Стьюдента и считали различия значимыми при $p<0,05$. Были использованы непараметрические статистические критерии распределения значений (используемые при выборках малого объема): вычисляли нижний квартиль (25-й процентиль), медиану, верхний квартиль (75-й процентиль) и представляли в виде записи [Q25; Me; Q75]. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков двух независимых групп применяли критерий Манна-Уитни.

Корреляционный анализ проводился с расчетом коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r) (Гланц, 1998).

Для качественной и количественной статистической оценки был использован контингент из 241 человек.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЕТЕРМИНАНТ ГРУПП КРОВИ И ПРОДУКЦИИ ОБЩЕГО IGE

Углеводный обмен определяет основной энергетический гомеостаз организма (Кендыш, 1985). Глюкоза главный субстрат и источник энергии для тканей и органов. Диагностическое значение при сахарном диабете имеют уровни глюкозы плазмы натощак, концентрация гликозилированного гемоглобина (HbA1c), отражающего степень общей неферментативной гликозилированности белков, в зависимости от количества глюкозы и длительности контакта с ней. Эритроциты, циркулирующие в крови имеют разный возраст, поэтому для оценки уровня глюкозы, связанной с гемоглобином А (HbA1c)ориентируются на полупериод жизни эритроцитов. Глюкоза в эритроцитах используется и в пентозофосфатном пути, окислительный этап которого обеспечивает образование кофермента НАДФ, необходимого для восстановления глутатиона.

Основным механизмом повреждения тканей при сахарном диабете является неферментатовное гликозилирование белков, ведущее к изменению свойств крови. Индикатором гликозилирования белков является гликозилированный гемоглобин, а, следовательно, его концентрация зависит от длительного контакта глюкозы и гемоглобинав крови (Данилова, 2020).

Ценность определения HbA1c в том, что он характеризует средний уровень глюкозы в крови на протяжении длительного промежутка времени, то есть степень компенсации сахарного диабета на протяжении 1-2 месяцев. Ложные снижения HbA1c имеют место при уменьшении длительности жизни эритроцитов (Кишкун, 2010).

- Для выявления СД следует проводить оценку уровня гликированного гемоглобина (HbA1c)при рекомендации ≥6,5% или оценку уровня глюкозы плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л и уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой ≥11,1 ммоль/л; уровень глюкозы при случайном

измерении - наличие симптомов в сочетании с уровнем глюкозы ≥11,1 ммоль/л.

- Для диагностики НТГ необходимо проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ).

- Необходимо проводить скрининговую оценку HbA1c и/или уровня глюкозы натощак; при неоднозначных результатах уровня глюкозы плазмы натощак и HbA1c возможно проведение ОГТТ.

Повышение уровня глюкозы значительно ускоряет реакцию «Майера», что в свою очередь приводит к повышению уровня HbA1c в крови, а, следовательно, его концентрация зависит от длительного контакта глюкозы и гемоглобина в крови (Данилова Л.А. и др., 2020).

3.1. Риск возникновения нарушения толерантности к глюкозе в зависимости от углеводных детерминант эритроцитов групп крови при определении общего IgE

Учитывая роль каскада провоспалительных цитокинов в развитии инсулинорезистентности, необходимо отметить, что красные клетки крови также вовлекаются в патологический процесс, претерпевая серьезные структурно-функциональные изменения при острых и хронических заболеваниях, поэтому выбор их в качестве материала анализа определяется тем, что им присущи общие принципы организации плазматических мембран (Новицкий и др., 2006).

Эритроциты являются наиболее удобной моделью, на которой можно наблюдать процессы деструкции, так как в них не происходит синтеза белка, и следовательно восстановления структур, необходимых для поддержания целостности и жизнедеятельности клетки (Щербаченко, 2008).

В происхождении инсулинового дефицита могут участвовать эритроциты. Эритроциты относят к инсулиннезависимым клеткам. Однако красные клетки крови претерпевают серьезные структурно-функциональные

изменения при острых и хронических заболеваниях разного генеза, в том числе и при сахарном диабете. Эритроциты являются транспортером инсулина, регулируют уровень физиологических значений инсулина.

При уменьшении количества транспортных рецепторов инсулина на эритроцитах, последние не могут доставить к клеткам его пропорциональное количество (Нельсон и др., 2017).

Характеристика патогенеза диабета, помимо информации о происхождении инсулинового дефицита, может включать оценку степени нарушения транспортной функции эритроцитов (Robinsonetal., 1979). Также был предложен цитохимический способ прогнозирования СД *in vitro* по кластеризации транспортных рецепторов инсулина на эритроцитах. Под кластеризацией понимают степень насыщаемости транспортных рецепторов инсулина на эритроците, неполноценные кластеры не способны транспортировать инсулин. При меньшем количестве рецепторов у кластеров эритроцитов, последние не могут доставить к клеткам пропорционального количества инсулина, что приводит к компенсации углеводного обмена сгущением крови (Малюков, 1998).

Олигосахаридные компоненты гликопротеинов мембран клеток выполняют роль информационных структур или антигенных детерминант, обеспечивающих передачу сигнала в клетку при помощи рецепторов-лектинов. Так, групповая специфичность крови определяется составом антигенных детерминант, сосредоточенных на внешней поверхности мембран эритроцитов, что свидетельствует о важной информационной роли углеводов в обеспечении иммунитета организма (Слесарев, 2009; Телесманич и др., 2008).

Задачей данного раздела являлось изучить корреляционную зависимость между возникновением нарушения углеводного обмена разной степени тяжести и составом углеводных детерминант, представленных на мембране эритроцитов в группе людей, сыворотка которых будет далее

использована для изучения общего IgE в зависимости от фенотипа группы крови.

В исследовании участвовали 111 человек – представители 0(I), A(II), B(III) и AB(IV) групп крови.

0 (I) группа крови оказалась у 32 человек. Нарушение углеводного обмена наблюдалось у 21 человека - глюкоза выше нормы. Подгруппа 2 (глюкоза 6,2 - 7,6 ммоль/л), *n*= 11 и подгруппа 3 (глюкоза 8,0 - 20,3 ммоль/л), *n*= 10 - 63%. Подгруппа 1 (3,0 - 4,1 ммоль/л - глюкоза ниже нормы), *n* = 4 (12,5%). С диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» (СД2) - 12 (47%) человек в возрасте от 48 до 79 лет; «сахарный диабет 1-го типа» (СД1) - 3 (9%) человека в возрасте 19-34 лет (Таблица 3.1).

А (II) группа крови определена у 27 человек. Нарушение углеводного обмена обнаружено у 16 человек - глюкоза выше нормы. Подгруппа 2 (глюкоза 6,2 - 7,8 ммоль/л), *n* = 9 и подгруппа 3 (глюкоза 8,2 - 16,0 ммоль/л), *n* = 7 -59%. Подгруппа 1 (2,9 - 4,0 ммоль/л - глюкоза ниже нормы), *n* = 5 (18,5%). СД2 - 11 (41%) человек в возрасте 45-78 лет; СД1 - 2 (7%) человека в возрасте 26-27 лет (Таблица 3.1).

В (III) группа крови определена у 35 человек, из них 19 с нарушениями углеводного обмена - 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*= 10 - 53%. Подгруппа 1 (2,2 - 3,2 ммоль/л - глюкоза ниже нормы), *n* = 3 (5,8%). СД2- 10 (29%) человек в возрасте 24 - 74 лет; СД1 - 0% (Таблица 3.1).

АВ (IV) группа крови определена у 17 человек, из них 10 с нарушениями углеводного обмена - глюкоза выше нормы. Подгруппа 2 (глюкоза 6,6 - 6,8 ммоль/л), *n*=3 и подгруппа 3 (глюкоза 7,9 - 14,8 ммоль/л), *n*=7 - 46,6%. Подгруппа 1 (3,0 - 3,7 ммоль/л - глюкоза ниже нормы) – n=3 (13%). СД2 - 1 (6,7%) человек в возрасте 56-76 лет; СД1 –1 человек (6,6%) в возрасте 23-24 лет.

Результаты корреляционного анализа показали наличие прямой взаимосвязи между 0(I) и AB(IV) группой крови и риском развития СД2 (r = 0,8), которые были наибольшими.

Наличие сильной прямой взаимосвязи между A(II) группой крови и риском заболевания СД1 (r = 1,0) и слабой прямой взаимосвязи с СД2 (r=0,7).

Антигены B(III) группы крови имели наименьший коэффициент корреляции (r= 0,67) с риском возникновения СД2 и отсутствие случаев в нашей выборке СД1 (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Корреляция парной зависимости между показателями углеводного обмена и группами крови 0(I), A(II), B(III), AB(IV) (n=111)

Группа Крови	*N*	Нарушение углеводного обмена (глюкозы и гликозилированного Hb выше нормы), % (>6,88 ± 0,15 ммоль/л; >6,43 ± 0,08 %)	*r**	*p*	СД II, % (глюкоза>11,49 ± 1,28 ммоль/л; гликозилированныйHb>8,8 ± 0,7%)	*r**	*p*	СД I, % (глюкоза >12,1 ± 2,4 ммоль/л; гликозилированныйHb>9,2 ± 1,3%)	*r* *	*p*
0(I)	32	63%	0,83	0,020	47%	0,8	0,004	9%	0,6	0,045
A(II)	27	59%	0,8	0,027	41%	0,7	0,041	7%	1,0	0,011
B(III)	35	53%	0,8	0,009	29%	0,67	0,017	0%	-	-
AB(IV)	17	46,6	0,56	0,012	6,7	0,8	-	6,6	0,67	-

r* = 0,8-1 -- сильная прямая взаимосвязь;r*= -0,8 до -1 -- сильная обратная взаимосвязь;**r* = 0 нет связи;**r* = посередине от 0 до 1 или от 0 до -1 -- слабая связь (прямая или обратная).

Также склонность к нарушению углеводного обмена и возникновению СД2 наиболее выражено у людей с 0(I) группой крови, в которой 47% имели СД2, а 9% - СД1. Количество людей с нарушением углеводного обмена наблюдалось в группе А(II) - 41% СД2, 7% - СД1 (r = 1,0) – сильная прямая взаимосвязь. В(III) группа крови не имела корреляционной зависимости с СД1. АВ(IV) имела наименьший процент людей с СД2, но довольно высокую корреляционную связь между фенотипом группы крови и СД2. Интересно, что для выявления антител к антигенам островков Лангерганса используют ткань поджелудочной железы именно 0(I) донора (Хаитов, 2013; Arias et al., 2000).

Наблюдалась наибольшая корреляционная зависимость (r = 0,8) от антигенов 0(I) группы кровис нарушением углеводного обмена (гликемия натощак) и заболеваемостью СД2. Наибольшая степень корреляции прослеживалась между группой крови А(II) и возникновением СД1 (r = 1,0). Наименьший процент СД и наименьшая корреляционная зависимость (r = 0,67) наблюдалась у пациентов с В(III) группой крови с СД2.

Подверженность нарушению углеводного обмена (гликемии натощак) в АВ(IV) группе крови наименьшая (r = 0,56).Подверженность возникновению СД2 наименьшая из всех групп крови (6,7%), однако наблюдается прямая корреляционная зависимость (r = 0,8) между антигенами АВ(IV) группы крови и СД2. Также наименьший процент заболеваемостью СД1 и слабая прямая связь с антигенами АВ(IV) группы крови.

В данном эксперименте у всех групп крови можно наблюдать прямую корреляционную зависимость между особенностями строения углеводных детерминант эритроцитов и склонностью к возникновению нарушения углеводного обмена (гликемия натощак), кроме АВ(IV).

Известно, что 0(I) группа крови имеет на своей поверхности простейший набор углеводов, представленных только фукозой, поэтому первооткрыватели ее назвали «нулевой» 0(I), имея ввиду отсутствие дополняющих антигенов (D'Adamoetal., 2002; Слесарев, 2009). А(II) группа

крови представлена углеводными детерминантами фукозы и N-ацетилгалактозамина; B(III) -фукозы и D-галактозы; AB(IV) - фукозы N-ацетилгалактозамина и D-галактозы. Можно предположить, что фукоза и экранируемость её N-ацетилгалактозамином обусловливает формирование толерантных к глюкозе и инсулину состояний и не обеспечивает чувствительность клеток к инсулину. Неэкранируемая D-галактоза на поверхности клеток B(III) может гидролизоваться тремя ферментами в организме человека: галактокиназой, галактозо-1-фосфатом уридилтрансферазой и УДФ-галактозо-4-эпимеразой, легко превращаясь в глюкозу (Слесарев, 2009).

Специфичность рецепторов клеток к инсулину, кроме тропности к липидам и фосфолипидам (Антонюк и др., 2006), по нашим данным, может объясняться группоспецифичностью антигенных детерминант групп крови.

3.2. Влияние уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина на уровень общего IgE, в зависимости от углеводных детерминант групп крови

В последние годы показана роль провоспалительных цитокинов в патогенезе СД 1 типа и их участие в развитии инсулинорезистентности при СД 2 типа (Крекова, 2002). Установлено, что развитие микроангиопатий при диабете связано с хроническим воспалительным процессом и образованием иммунных комплексов (Laakso, 1999). Показано, что непосредственное участие в этом принимают активированные иммуноглобулины, цитокины, адгезивные молекулы, продукты конечного гликозилирования (Mayer, 1999).

По характеристике понятия «общий IgE» как диагностического критерия в литературе мало сведений. Общий IgE в литературе имеет синонимичные названия - IgE естественный, IgE истинный, IgE-опосредованный. Лабораторный анализ на общий IgE применяют при комплексной диагностике аллергии немедленного типа, как совокупный

показатель специфических IgE. Известно, что у 30% больных атопическими заболеваниями, уровень общего IgE находится в пределах значений нормы. Некоторые больные атопией могут иметь повышенную чувствительность только к одному специфическому аллергену (специфический IgE). В результате чего общий IgE может быть в пределах нормы. При выраженных атопических заболеваниях уровень общего IgE может быть в пределах более 1000 кМЕ/л. Концентрация общего IgE может повышаться при неатопических состояниях (глистной инвазии более 1000 кМЕ/л и некоторых формах иммунодефицита). Отмечено, что, по меньшей мере, в 15% случаев высокий уровень общего IgE не коррелирует с наличием выраженных симптомов аллергии. Хроническая рецидивирующая крапивница не является покзателем для определения общего IgE, так как имеет не иммунную природу. Границы нормы, определенные для европейцев не могут быть применимы для представителей зон эндемичных по гельминтозам. Норма общего IgE в сосответствии с инструкцией по применению тест систем составляет 25-100 кМЕ/л (Godwin L. et al., 2020; Derya U. et al., 2017).

Вопрос о роли реагинов, в частности общего IgE, в патогенезе разных форм нарушений углеводного обмена остается практически открытым. Биохимическое строение низкоафинного рецептора IgE - CD23, или Fc-эпсилон-RII (FcεRII) показывает, что он является гликопротеином, лектиновым рецептором типа С, содержит домен, характерный для Са-зависимых углеводсвязывающих белков, содержит 1 потенциальный сайт N-гликозилирования (Хаитов, 2013).

Анализ уже известного биохимического строения этого рецептора позволяет с высокой степенью вероятности предположить его метаболическое участие в углеводном обмене (Katoh et al., 2000; Хаитов, 2013). Экспрессия гликопротеиновых рецепторов FceRI; FceRII (CD23) на клетках островков Лангерганса и участие в их созревании свидетельствует, что они могут быть опосредованными маркерами нарушений углеводного обмена и диабета.

Несмотря на то, что общий IgE является самостоятельным диагностическим параметром при атопиях, анализ этого показателя при других патологических состояниях находится на стадии изучения. В соответствии свыше сказанным, задачей нашего исследования явилось изучение распределения значений общего IgE в зависимости от уровня глюкозы и HbA1c и фенотипа группы крови.

В таблицах (3.2; 3.3; 3.4) представлены средние значения общего IgE при увеличении уровня глюкозы и HbA1c. В контрольных группах у контингента с нормальной глюкозой, всех групп крови, не наблюдается отличий показателей общего IgE – он составляет 102 кМЕ/л. 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 ± 0,15) (Таблица 3.2; 3.3). Общий IgE составлял 261,88 ± 86,8 кМЕ/л для 0 (I) группы крови, а для А (II) - 209,19 ± 103,57 кМЕ/л. Несмотря на то что 0 (I) и А (II) группы крови демонстрируют похожие результаты, реактогенность 0 (I) группы крови в индукции общего IgE была сильнее по среднему показателю, чем А (II) (Таблица 3.2.1; 3.3.1). Соответственно 261,88±86,8 для 0 (I) и 209,19±103,57кМЕ/л дляА (II).У В (III) группы крови при глюкозе в диапазоне 6,2 - 6,9 ммоль/л подгруппа 2 (среднее значение 6,5 ± 0,09 ммоль/л) общий IgE был равен 131,4 ± 46,6 кМЕ/л (Таблица 3.4; 3.4.1).

Таблица 3.2 - Значения общего IgE и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у людей 0(I) группы крови с разным уровнем глюкозы в сыворотке крови ($X \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (*n*=7) глюкоза (4,3-6,0 ммоль/л) HbA1c (4,9-5,7%)	Подгруппа 1 (*n*=4) глюкоза (3,0-4,1 ммоль/л) HbA1c(4,2-5,0%)	Подгруппа 2 (*n*=11) глюкоза (6,2-7,6 ммоль/л); HbA1c (5,9-6,8%)	Подгруппа 3 (*n*=10) глюкоза (8,0-20,3 ммоль/л); HbA1c (6,8-13,6%)
Глюкоза [4,2-6,1	5,07 ± 0,2	3,8 ± 0,27 *p*=0,002	6,88 ± 0,15 *p*=0,004	11,49 ± 1,28 *p*=0,013

ммоль/л]				
HbA1c [4,0-6,2%]	5,29 ± 0,09	4,7 ± 0,18 *p*=0,001	6,43 ± 0,08 *p*=0,002	8,8 ± 0,7 *p*=0,005
Общий IgE[25,0-100,0кМЕ/л]	102,4 ± 45,98	38,78 ± 15,92 *p*=0,068	261,88 ± 86,8 *p*=0,017	43,61 ± 15,12 *p*=0,007

Примечание. *p*- достоверно относительно контрольной группы; подгруппа 0 - контрольная группа; подгруппа 1 - нижняя граница нормы, ниже нормы; подгруппа 2 - верхняя граница нормы и тенденция к превышению нормы; подгруппа 3 - выраженное нарушение толерантности к глюкозе.

Таблица 3.2.1 – Распределение значенй общего IgE, глюкозы и HbA1c (нижний квартиль Q25, медиана Me, верхний квартиль Q75) у людей 0(I) группы крови

Показатель	Контрольная группа (*n*=7) глюкоза (4,3-6,0 ммоль/л)	Подгруппа 1 (*n*=4) глюкоза (3,0-4,1 ммоль/л)	Подгруппа 2 (*n*=11) глюкоза (6,2-7,6 ммоль/л);	Подгруппа 3 (*n*=10) глюкоза (8,0-20,3 ммоль/л);
	[Q25;Me;Q75]			
Глюкоза [4,2-6,1 ммоль/л]	[4,8; 5,0; 5,4]	[3,5; 4,05; 4,1]	[6,4; 6,6; 7,4]*	[8,4; 8,95; 9,5]*
HbA1c [4,0 -6,2%]	[5,2; 5,2; 5,5]	[4,5; 4,7; 5,0]	[6,1; 6,4; 6,6]	[7,2; 7,5; 7,7]
Общий IgE [25,0-100,0кМЕ/л]	[20,7; 51,2; 143,1]	[16,85; 27,6; 60,7]	[37,6; 84,0; 543,8]*	[34,6; 45,05; 155,7]*

* - различия между значениями уровня глюкозы и общего IgE больных и здоровых людей по критерию Манна-Уитни

В подгруппе 3 (нарушение толерантности к глюкозе) у 0(I) группы крови (среднее значение 11,49±1,28 ммоль/л) и А(II) (11,21±0,96 ммоль/л), показатели общего IgE резко падали: у 0(I) до 43,61±15,12кМЕ/л, а у А(II) до 86,2±42,61кМЕ/л, в отличие от В (III) группы крови, где IgE общий в

подгруппе 3 составлял 209,65±52,5 кМЕ/л, что в 2,4 и 4,8 раз выше, чем у 0(I) и A(II) групп крови соответственно (Таблица 3.2; 3.3; 3.4).

Таблица 3.3 - Значения общего IgE и гликозилированного гемоглобина у людей A(II) группы крови с разным уровнем глюкозы в сыворотке крови ($X \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (*n*=6) глюкоза (4,2-6 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*=9) глюкоза (6,2-7,8 ммоль/л); HbA1c (5,9-6,9%)	Подгруппа 3 (*n*=7) глюкоза (8,2-16 ммоль/л); HbA1c (7-11,3%)
Глюкоза [4,2-6,1 ммоль/л]	4,9 ± 0,28	3,42 ± 0,18 *p*=0,001	6,9 ± 0,2 *p*=0,002	11,21 ± 0,96 *p*=0,002
HbA1c [4,0 - 6,2%]	5,2 ± 0,14	4,42 ± 0,11 *p*=0,027	6,4 ± 0,13 *p*=0,003	8,67 ± 0,52 *p*=0,004
Общий IgE [25-100 кМЕ/л]	106,82 ± 64,48	42,68 ± 12,4 *p*=0,026	209,19 ± 103,57 *p*=0,054	86,2 ± 42,61 *p*=0,058

Таблица 3.3.1 - Распределение значений общего IgE, глюкозы и HbA1c (нижний квартиль Q25, медиана Me, верхний квартиль Q75) у людей A(II) группы крови

Показатель	Контрольная группа (*n*=6) глюкоза (4,2-6,0 ммоль/л)	Подгруппа 1 (*n*=5) глюкоза (2,9-4,0 ммоль/л)	Подгруппа 2 (*n*=9) глюкоза (6,2-7,8 ммоль/л);	Подгруппа 3 (*n*=7) глюкоза (8,2-16,0 ммоль/л);
	[Q25;Me;Q75]			
Глюкоза [4,2-6,1 ммоль/л]	[4,25; 4,75; 5,25]	[3,3; 3,3; 3,6]	[6,4; 6,6; 7,4]	[9,35; 10,25; 12,1]
HbA1c [4,0 - 6,2%]	[4,8; 5,2; 5,5]	[4,2; 4,4; 4,5]	[6,2; 6,3; 6,7]	[7,5; 8,3; 9,2]

Общий IgE [25-100 кМЕ/л]	[31,75; 54,5; 111,95]	[16,5; 48,9; 62,2]	[15,6; 67,15; 181,7]	[12,4; 47,1; 82,4]

Закономерность, выявленная в В (III) группе крови (подгруппа 2) существенно отличалась от первых двух (Таблица 3.4; 3.4.1). При диапазоне уровня глюкозы 6,2-6,9 ммоль/л, при среднем значении 6,5±0,09 ммоль/л и среднем гликозилированном гемоглобине 6,2±0,07% общий IgE был значительно ниже - 131,4±46,6кМЕ/л, чем у первых двух групп крови: по сравнению с 0 (I) - в 2 раза, с А(II) - в 1,5 (Таблица 3.2; 3.2.1; 3.3; 3.3.1). Однако при выраженном повышении уровня глюкозы у В(III) - до 10,11±0,92 ммоль/л (подгруппа 3) общийIgE превышал верхнюю границу нормы в 2 раза (209,65±52,2кМЕ/л). Тенденция к повышению общего IgE начиналась у В (III) группы крови уже с низких значений глюкозы (2,7±0,5 ммоль/л) и составляла нижнюю границу нормы общего IgE 103,2±64,1кМЕ/л. Таким образом, у В (III) группы крови повышение уровня глюкозы соотносилось с повышением IgE (глюкоза 2,7±0,5 ммоль/л - общий IgE 103,2±64,1кМЕ/л; глюкоза 6,5±0,09 ммоль/л – общийIgE 131,4±46,6кМЕ/л; глюкоза 10,11±0,92 ммоль/л - общий IgE 209,65±52,2 кМЕ/л соответственно) (Таблица 3.4; 3.4.1).

Таблица 3.4 - Значения общего IgE и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у людей В(III) группы крови с разным уровнем глюкозы в сыворотке крови ($X \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=13) глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л) HbA1c (4,8-5,9%)	Подгруппа 1 (n=3) 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=10) глюкоза (7,4-17,5 ммоль/л); HbA1c (6,7-12%)
Глюкоза [4,2-6,1	4,9 ± 0,2	2,7 ± 0,5 p=0,017	6,5 ± 0,09 p=0,001	10,11 ± 0,92 p=0,002

ммоль/л]				
HbA1c[4,0-6,2%]	5,2 ± 0,09	4,0 ± 0,30 *p*=0,048	6,2 ± 0,07 *p*=0,002	8,05 ± 0,49 *p*=0,004
Общий IgE[25-100 кМЕ/л]	100,48 ± 22,97	103,2 ± 64.1 *p*=0,054	131,4 ± 46,6 *p*=0,022	209,65 ± 52,2 *p*=0,001

Таблица 3.4.1 - Распределение значений общего IgE, глюкозы и HbA1c (нижний квартиль Q25, медиана Me, верхний квартиль Q75) у людей B(III) группы крови

Показатель	Контрольная группа (*n*=13) глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л)	Подгруппа 1 (*n*=3) глюкоза (2,2-3,2 ммоль/л)	Подгруппа 2 (*n*=9) глюкоза (6,2-6,9 ммоль/л);	Подгруппа 3 (*n*=10) глюкоза (7,4-17,5 ммоль/л);
	[Q25;Me;Q75]			
Глюкоза [4,2-6,1 ммоль/л]	[4,3; 4,6; 5,6]	[2,2; 2,7; 3,2]	[6,3; 6,6; 6,8]	[8,2; 9,9; 10,7]
HbA1c [4,0 - 6,2%]	[4,9; 5,1; 5,3]	[3,7; 4,0; 4,3]	[6,0; 6,3; 6,4]	[7,0; 7,9; 8,3]
Общий IgE[25-100 кМЕ/л]	[47,1; 105,1; 139,8]	[39,1; 103,2; 167,3] *p*>0,05	[41; 58,4; 249,7]	[74; 102,6; 299,9]

Вместе с тем у 0(I) и A(II) группы крови - при пониженной 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±42,61 кМЕ/л, что ниже в 2 раза, чем у обследуемых с В (III) группой крови в подгруппе 3 (рис.3.2).

Таблица 3.5 - Значения общего IgE и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у людей АВ(IV) группы крови с разным уровнем глюкозы в сыворотке крови ($X \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (*n*=4) глюкоза (4,2--6,1 ммоль/л) HbA1c (4,8--5,9%)	Подгруппа 1 (*n*=3) глюкоза (2,2--3,2 ммоль/л) HbA1c (3,7--4,3%)	Подгруппа 2 (*n*=3) глюкоза (6,2--6,9 ммоль/л); HbA1c (5,9-6,5%)	Подгруппа 3 (*n*=7) глюкоза (7,4--17,5 ммоль/л); HbA1c (6,7--12%)
Глюкоза [4,2--6,1 ммоль/л]	5,1±0,49	3,35±0,5 *p*=0,026	6,7±0,1 *p*=0,010	11,1±0,74 *p*=0,001
HbA1c[4--6,2%]	5,2 ± 0,24	4,4±0,30 *p*=0,029	6,15±0,05 *p*=0,005	8,7±0,5 *p*=0,002
Общий IgE[25--100 кМЕ/л]	66,8±34,5	47,35 ± 64.1 *p*=0,056	142,2 ± 63,2 *p*=0,036	213,2 ± 109,3 *p*=0,039

Таблица 3.5.1 - Распределение значений общего IgE, глюкозы и HbA1c (нижний квартиль Q25, медиана Me, верхний квартиль Q75) у людей AB(IV) группы крови

Показатель	Контрольная группа (*n*=4) глюкоза (4,2--6,1 ммоль/л)	Подгруппа 1 (*n*=3) глюкоза (2,2--3,2 ммоль/л)	Подгруппа 2 (*n*=3) глюкоза (6,2--6,9 ммоль/л);	Подгруппа 3 (*n*=7) глюкоза (7,4--17,5 ммоль/л);
	[Q25;Me;Q75]			
Глюкоза [4,2-6,1 ммоль/л]	[4,3; 5,0; 5,1]	[3,0; 3,4; 3,7]	[6,6; 6,7; 6,8]	[9,4; 11,7; 13,6]
HbA1c [4,0 - 6,2%]	[4,9; 5,1; 5,2]	[4,2; 4,4; 4,6]	[6,1; 6,15; 6,2]	[8,3; 8,8; 9,9]
Общий IgE[25-100 кМЕ/л]	[14,0; 34,3; 218,7]	[21,2; 47;4 73,5]	[79; 142,2; 205,4]	[24,8; 240,1; 348,8]

Интересным является тот факт, что контрольная группа с нормальным уровнем глюкозы в крови у AB(IV) демонстрировала наименьший уровень общего IgE из всех групп крови – 66,8 кМЕ/л в отличие от общего IgE у всех остальных фенотипов – 102 кМЕ/л (Таблица 3.5). При понижении глюкозы, как и у остальных групп крови сильно понижается уровень общего IgE (примерно в 3 раза). В группе предиабета общий IgE повышается на уровне B(III) группы крови, а при СД2 можно зафиксировать наибольшие цифры 213,2 кМЕ/л, также сопоставимые с B(III) группой крови. Мы наблюдаем, что при повышении уровня глюкозы в крови уровень общего IgE плавно поднимается, не нося характера скачков, так же как и у B(III) группы крови (Рисунок 3.2). Это свидетельствует, что при повышении уровня глюкозы в

крови у AB(IV) развивается противовоспалительная реакция, маркером которой является высокий уровень IgE, свидетельствующий о преобладании аллергической реакции (Th2 путь).

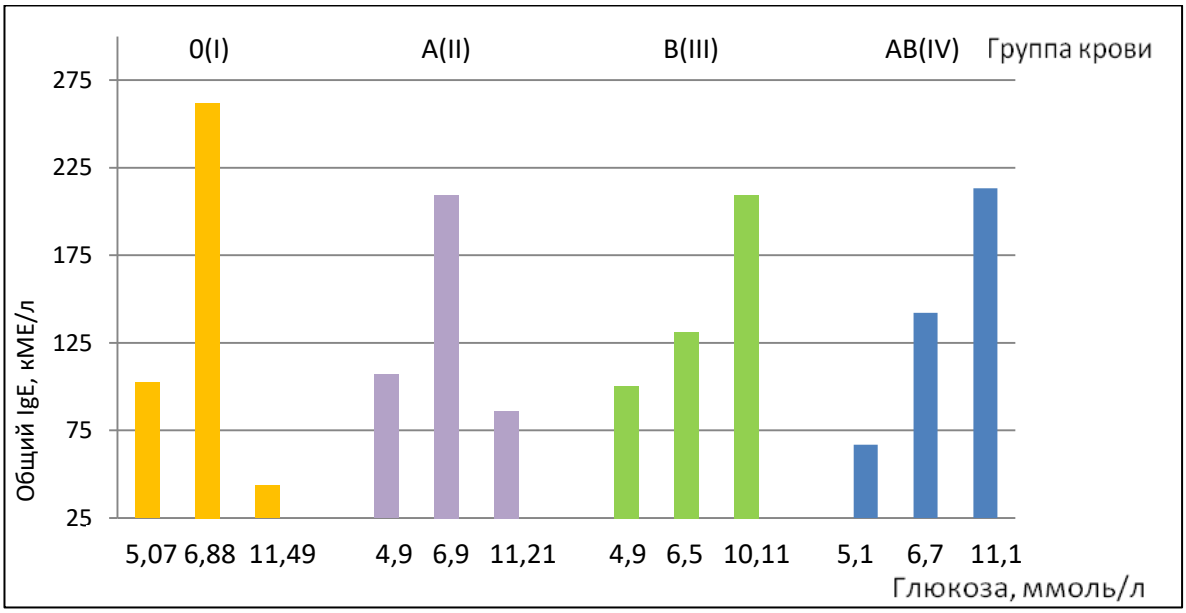

Рисунок 3.2. - Уровень зависимости средних показателей значений общего IgE и глюкозы у людей в норме и с нарушениями углеводного обмена для 0(I), A(II), B(III) групп крови.

Подгруппа людей с нарушением углеводного обмена (глюкоза 6,2-7,8 ммоль/л; гликозилированный гемоглобин 5,9-6,9%), не имеющих диагноза «сахарный диабет» (подгруппа 2), характеризовалась резким повышением общего IgE в 2 раза выше верхней границы нормы у 0 (I) и A (II). Однако при глюкозе 8,2-16,0 ммоль/л; гликозилированном гемоглобине 7,0-11,3% общий IgE падал на 1,5-2 раза ниже верхней границы нормы (100 кМЕ/л), что ниже, чем у представителей B (III) группы крови этой подгруппы, в 4 раза.

Таблица 3.6 - Значения общего IgE и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у людей с разными группами крови при нарушении толерантности к глюкозе (X±m) (Подгруппа 3)

Показатель нормы	0(I) группа крови (n=10) глю(8,0-20,3 ммоль/л); HbA1c(6,8-13,6 %).	A(II) группа крови (n=7) глю(8,2-16,0ммоль/л); HbA1c (7,0-11,3 %)	B(III) группа крови (n=10) глю(7,4-17,5 ммоль/л); HbA1c (6,7-12,0 %)	AB(IV) группа крови (*n*=7) глюкоза (7,4--17,5 ммоль/л); HbA1c (6,7--12%)
Глюкоза(4,2-6,1 ммоль/л)	11,49±1,28 *p*=0,013	11,21±0,96 *p*=0,002	10,11±0,92 *p*=0,002	11,1±0,74 *p*=0,001
HbA1c (4,0-6,2 %)	8,8±0,7 *p*=0,005	8,67±0,52 *p*=0,004	8,05±0,49 *p*=0,004	8,7±0,5 *p*=0,002
Общий IgE(25-100 кМЕ/л)	43,61±15,12 *p*=0,007	86,2±42,61 *p*=0,058	209,65±52,2 *p*=0,001	213,2 ± 109,3 *p*=0,039

Можно предположить, что всплеск общего IgE (более 200 кМЕ/л) у людей с пограничным уровнем глюкозы (6,2-7,8 ммоль/л), HbA1c (5,9-6,9%) - предиабет в 0(I) и A(II) группах крови может быть прогностическим маркером возникновения сахарного диабета, а также отражать состояние механизмов компенсации при нарушении толерантности к глюкозе, что демонстрируется у B (III) и у AB(IV) группы крови, которые наименее подвержены возникновению диабета и имеют высокие цифры уровня общего IgE более 200 кМЕ/л только уже при выраженной толерантности к глюкозе (СД) (Таблица 3.6), но 0(I) и A(II) группа крови при СД имеют наименьшие цифры общего IgE (43,61 и 86,2 кМЕ/л соответственно).

Таким образом, в предыдущей нашей главе по изучению риска возникновения сахарного диабета нами показано, что у B(III) группы крови СД2 обнаружен у 29% (r=0,67) и 0% СД1, в изученной нами выборке. Конечно это не исключает наличие случаев СД1 у B(III) группы крови, но демонстрирует меньшую распространенность. Нарушение углеводного обмена у B(III) группы крови характеризовалось более низкими средними показателями гликозилированного гемоглобина (6,2%). Это может означать, что у B(III) группы крови меньший уровень гликозилированности белков при нарушении толерантности к глюкозе и сохранении способности эритроцитов к переносу кислорода, необходимого для окислительных превращений углеводов.

Рост уровня общего IgE у людей с B(III) и AB(IV) группой крови не носил характер скачов в ответ на повышение глюкозы, демонстрируя припредиабете общий IgE (130-140 кМЕ/л) - планомерное повышение уровня IgE, достигая своего максимума (209,65 ± 52,2 кМЕ/л и 213,2 ± 109,3кМЕ/л) при глюкозе 10,0 ммоль/л, то есть при возникновении сахарного диабета. Последний факт свидетельствует об отсутствии воспалительной реакции, в отличие от других групп крови.

Усиление поликлонального IgE ответа считают маркером экспансии Th2 (Ehigiator et al., 2000). Кортизол, инсулиноподобный фактор роста I, действует как сигнал для переключения B-лимфоцитов на синтез IgE (Jabara et al., 1993; Kimata et al., 1994). Считается, что развитие IgE опосредованной аллергии понижает риск развития СД1 (Колотьева, 2012). По всей видимости, те же процессы характерны для развития СД2 и пролонгированы во времени.

На основании результатов по B(III) группе крови, можно предположить, что развитие аллергической реакции при высоком уровне глюкозы может «защищать» от осложнений, связанных с развитием СД2.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ИНСУЛИНА И СПЕЦИФИЧЕСКОГО IGE В НОРМЕ И ПРИ НАРУШЕНИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНТИГЕННЫХ ДЕТЕРМИНАНТ ГРУПП КРОВИ

Нарушение в системах синтеза и секреции инсулина, дисфункция β-клеток поджелудочной железы приводит к дефициту инсулина (Дедов И.И. и др., 2019). Вследствие дефицита инсулина в организме понижается проницаемость клеточной мембраны для глюкозы в мышечной и жировой ткани, наблюдается торможение процесса фофорилирования глюкозы и ее окисления (Потемкин, 1999).

Функциональный дефицит инсулина и инсулинорезистентности при СД2 могут быть обусловлены повреждением любого из звеньев цепи его биологического действия, основу которых составляет блокирование активности инсулина и его рецепторов гуморальными агентами и вирусами, дефектами молекул рецепторов инсулина, нарушениями пострецепторных процессов в клетках-мишенях (Кононенко и др., 2019; Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Москва; 2019). Необходимо отметить, что иммуноглобулины являются рецепторами В-лимфоцитов, поэтому очевидно, что IgE к инсулину выполняет функцию рецепторов специфичных к инсулину.

Наиболее характерными при СД2 являются следующие типы нарушений секреции инсулина:

1. кинетический – нарушение ритма базальной секреции при индукции глюкозой;
2. 50% снижение секреции инсулина;
3. отсутствие адекватной активности инсулина (Данилова и др., 2020; Cook et al., 1997).

Как правило, при сахарном диабете соотношение инсулин/глюкагон снижено. При этом ослабевает стимуляция процессов депонирования гликогена и жиров и усиливается мобилизация запасов энергоносителей. Печень, мышцы и жировая ткань даже после приема пищи функционирует в режиме постабсорбтивного состояния (Северин, 2011). Глюкозотоксичность, сопровождаемая снижением инсулинстимулированного транспорта глюкозы способствует десенситизации β-клеток поджелудочной железы, что проявляется ухудшением их секреторной активности (Garvey W.T. et al., 2014; Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Москва; 2019).

Таким образом, при СД2 типа наблюдается нарушение способности к образованию глюкозы в печени и захвата глюкозы периферическими тканями. Чтобы компенсировать дефицит инсулина, поджелудочная железа начинает продуцировать ее все больше, включаются механизмы негативной регуляции активности рецепторов для инсулина, число рецепторов снижается до 2,5% от нормы, что приводит к инсулинорезистентности, то есть десенситизации тканей к действию инсулина и нарушению биологического ответа (Данилова и др., 2020; Schwartz et al., 2016). Этот процесс может происходить путем интернализации, то есть комплекс инсулин-рецептор захватывается внутрь клетки или в результате ковалентной модификации рецепторов путем фосфорилирования инсулинового рецептора по остаткам серина и треонина (Северин, 2011).

Считается, что в процессах десенситизации глюкозной транспортной системы влючается гексозаминовый шунт (Балаболкин, 1997). Чтобы компенсировать дефицит инсулина, поджелудочная железа начинает продуцировать ее все больше, что истощает ее и приводит к неспособности продуцировать инсулин.

Задачей данной главы является анализ уровня специфических IgE к инсулину и уровня инсулина в зависимости от антигенов группы крови у людей с различными показателями глюкозы.

4.1. Риск возникновения нарушения толерантности к глюкозе в зависимости от углеводных детерминант эритроцитов групп крови при определении специфического IgE к инсулину

Задачей данного раздела являлось изучить корреляционную зависимость между возникновением нарушения углеводного обмена разной степени тяжести и составом углеводных детерминант, представленных на мембране эритроцитов в группе людей, сыворотки которых будут использованы для изучения специфического IgE к инсулину.

В исследовании участвовали 130 человек – представители в 0 (I), A (II), B (III) и AB (IV) групп крови.

0 (I) группа крови была определена у 41 человека. Глюкоза и HbA1c выше нормы наблюдалось у 30 человек (73%): подгруппа 2 n=11 (глюкоза 6,2-7,6 ммоль/л; HbA1c 5,9-6,8%), и подгруппа 3 *n*=19 (глюкоза 8,0-20,3 ммоль/л; HbA1c 6,8-13,6%). Всего с нарушением углеводного обмена - подгруппа 2 + подгруппа 3 n=30 - 73 %. Из них с диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» (СД2) - 19 человек (46%) в возрасте от 48 до 79 лет. «Сахарный диабет 1-го типа» (СД1) - 5 человек (12%) - рассматривались в подгруппе 3 (возраст 19 - 34 лет). Подгруппа 1 - с пониженным уровнем глюкозы (3,0 - 4,1 ммоль/л), *n*=4 (10%).

A (II) группа крови определена у 31 человека. Глюкоза выше нормы обнаружена у 18 человек (58%): подгруппа 2, *n*=10 (глюкоза 6,2-7,8 ммоль/л; HbA1c 5,9-6,9 %), и подгруппа 3, *n*=8 (глюкоза 8,2-16,0 ммоль/л). Всего с нарушением углеводного обмена - подгруппа 2 + подгруппа 3 - 58%, *n*=18. Из них СД2 - 12 (39%) человек в возрасте 45-78лет. СД1 - 2 человека (6%) рассматривали в подгруппе 2 (возраст 26-27 лет). Подгруппа 1 - с пониженным уровнем глюкозы (2,9-4,0 ммоль/л), *n*=5 (16%).

Таблица 4.1 - Корреляция парнойзависимости между показателями углеводного обмена и группами крови 0(I), A(II), B(III), AB(IV) при определении специфического IgE (n=130)

Группа Крови	*N*	Нарушение углеводного обмена (глюкозы и гликозилированного Hb выше нормы, % (>6,88 ± 0,15 ммоль/л; >6,43 ± 0,08 %)	*r**	*p*	СД II, % (глюкоза>11,49 ± 1,28 ммоль/л; гликозилированный Hb>8,8 ± 0,7%)	*r**	*p*	СД I, % (глюкоза >12,1 ± 2,4 ммоль/л; гликозилированныйHb>9, 2 ± 1,3%)	*r* *	*p*
0(I)	41	73%	0,86	0,014	46%	0,73	0,002	12%	0,66	0,044
A(II)	31	58%	0,79	0,025	39%	0,69	0,040	6%	1,0	0,011
B(III)	40	58%	0,78	0,004	34%	0,67	0,016	2,6%	1,8	-
AB(IV)	18	45%	0,51	0,011	7%	0,70	-	6,6	0,67	-

r* = 0,8-1 - сильная прямая взаимосвязь;r*= -0,8 до -1 - сильная обратная взаимосвязь;**r* = 0 нет связи;**r* = посередине от 0 до 1 или от 0 до -1 - слабая связь (прямая или обратная).

В (III) группа крови определена у 40 человек, из них у 22 (58%) глюкоза выше нормы: подгруппа 2, *n*=9 (глюкоза 6,2-6,9 ммоль/л; HbA1c 5,9-6,5%) 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 –1 человек 2,6%. Подгруппа 1 (2,2-3,2 ммоль/л - глюкоза ниже нормы), *n*=3 (5%).

АВ (IV) группа крови определена у 18 человек, из них 11 с нарушениями углеводного обмена - глюкоза выше нормы. Подгруппа 2 (глюкоза 6,6 - 6,8 ммоль/л), *n*=3 и подгруппа 3 (глюкоза 7,9 - 14,8 ммоль/л), *n*=8 - 45%. Подгруппа 1 (3,0 - 3,7 ммоль/л - глюкоза ниже нормы) – n=3 (13%). СД2 - 2 человек (7%); СД1 –1 человек (6,6%).

Из таблицы 4.1 видно, что также как и в первом исследовании (гл.3.1) наибольшая предрасположенность к нарушению углеводного обмена 73% из 100% (41 человек) наблюдается у 0(I) группы крови (*r* = 0,86). В 0(I) группе крови заболеваемость СД распределилась следующим образом - 46% СД2 и 12% СД1.

Группа крови А(II) имела 58% нарушений углеводного обмена из 100% (31 человек) (r = 0,79). Заболеваемость СД распределилась следующим образом - СД2 39% и 6% СД1.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи фенотипа 0(I) группы крови и риском возникновения СД2 был наибольший среди других групп крови- *r*= 0,73, что имеет характеристику, как прямая зависимость.

Наличие сильной прямой взаимосвязи наблюдалось между СД1 и фенотипом А(II) - *r* = 1,0.

Люди, имеющие антигены В(III) группы крови имели такой же коэффициент корреляции СД2, как и А(II) фенотип, но показатель несколько меньше (0,67 и 0,69 соответственно) и один случай с СД1 у В(III) группы крови в нашей выборке исследований.

У людей с АВ(IV) группой крови наблюдалась наименьшая подверженность к метаболическим нарушениям углеводного обмена.

Таблица 4.2 – Сводная таблица корреляциипарнойзависимости между показателями углеводного обмена и группами крови 0(I), A(II), B(III), AB(IV) при определении общего и специфического IgE (n=241)

Группа Крови	Всего	Количество людей с нарушением углеводного обмена	Нарушение углеводного обмена (глюкоза и гликозилированный Hb выше нормы, % (>6,88 ± 0,15 ммоль/л; >6,43 ± 0,08 %)	*r**	*p*	Количество людей с СД2	СД II, % (глюкоза>11, 49 ± 1,28 ммоль/л; гликозилированный Hb>8,8 ± 0,7%)	*r**	*p*	Количество людей с СД1	СД I, % (глюкоза >12,1 ± 2,4 ммоль/л; гликозилированный Hb>9,2 ± 1,3%)	*r* *	*P*
0(I)	73	51	70%	0,9	0,010	31	43%	0,65	0,001	8	11%	0,62	0,045
A(II)	58	34	58,6%	0,71	0,025	23	39,6%	0,68	0,040	4	7%	1,0	0,011
B(III)	75	41	56,9%	0,58	0,002	23	32%	0,5	0,012	1	2,6%	1,8	-
AB(IV)	35	19	45,8	0,53	0,011	3	6,8	0,79	-	2	6,6	0,67	-

r* = 0,8-1 - сильная прямая взаимосвязь;r*= -0,8 до -1 - сильная обратная взаимосвязь;**r* = 0 нет связи;**r* = посередине от 0 до 1 или от 0 до -1 - слабая связь (прямая или обратная).

В таблице 4.2 представлены сводные результаты по корреляции парной зависимости показателей углеводного обмена в выборках общего и специфического IgE для разных групп крови, n=241.

0(I) группа крови определилась у 73 человек, нарушение углеводного обмена было у наибольшего числа людей 70% из 100%. Корреляционную зависимость можно обозначить как сильная прямая взаимосвязь с детерминантами у 0(I) группы крови и возникновением нарушений углеводного обмена (гликемия натощак) r= 0,9. Количество людей с СД2 типа у 0(I) группы крови наибольшее из всех групп крови - 43%. Корреляция парной зависимости с возникновением СД1 и СД2 типа характеризуется как слабая прямая связь (r= 0,65). У 0(I) группы крови количество пациентов с СД1 было наибольшим из всех групп крови – 11% от общего количества людей с 0(I) группой крови - 73 человека (100%).

A(II) группа крови – всего 58 человек. Нарушения углеводного обмена (гликемия натощак) демонстрировали 58,6%. Наблюдалась слабая прямая взаимосвязь между антигенами группы крови A(II) и нарушением углеводного обмена (r = 0,71). СД2 наблюдался у 39,6%- что составляло слабую прямую связь (r = 0,68). У A(II) фенотипа наблюдалась сильная прямая корреляционная взаимосвязь с возникновением с СД1- r = 1,0. Количество людей с СД1 составило 7% из 58 человек (100%).

B(III) группа крови определилась у 75 человек. Нарушение углеводного обмена (гликемия натощак) наблюдали сопоставимо со A(II) группой крови. Однако процент людей с СД2 был наименьшим – 32% из всех групп крови и самая слабая взаимосвязь с фенотипом группы крови. Из таблицы видно, что из 241 человека нами был выявлен один человек с СД1 у B(III) группы крови.

Таким образом, на выборке из 241 человека мы можем констатировать, что наблюдается сильная прямая взаимосвязь между фенотипом 0(I) группы крови и гликемией натощак (нарушение углеводного обмена), также возникновением СД1 у A(II) группы крови. Контингент с B(III) группой крови по всей видимости наименее подвержен риску возникновения СД1 и

СД2, так как наблюдается слабая корреляционная зависимость. Фенотип детерминант эритроцитов АВ(IV) группы крови незначительно подвержен нарушениям углеводного метаболизма, но имеет риск возникновения СД1 больше, чем группа с В(III).

4.2. Индукция инсулином продукции IgE (IgE к инсулину) при нарушении толерантности к глюкозе у представителей разных групп крови

Очевидно, что IgE к инсулину связан с продукцией самого инсулина как у людей с нормальным уровнем глюкозы, так и при нарушении углеводного обмена. Мы предположили, что специфический IgE к инсулину может играть регуляторную роль в активности инсулина и иметь прогностическое значение. На этот вопрос можно было дать ответ, определив уровень соотношения продукции инсулина и специфического IgE. С этой позиции IgE к инсулину не изучен.

Мы проанализировали соотношение инсулина и IgE специфического к инсулину в норме и при нарушении толераноности к глюкозе. Для этого определяли уровень продукции инсулина и специфического IgE у разных групп крови и в зависимости от уровня глюкозы. В норме (контрольные группы), уровень инсулина для 0(I) и АВ(IV) групп крови характеризовался наименьшим уровнем продукции - 4,6±1,7 мкЕ/мл и 3,7±1,8 мкЕ/мл соответственно (Таблица 4.2). А(II) группа крови имела более высокие средние значения уровня инсулина в сыворотке крови – 7,3±3,3 мкЕ/мл. В(III) характеризовалась наибольшим уровнем инсулина и составила 10,7±2,2 мкЕ/мл (Таблица 4.2). Ранее нами были описаны закономерности IgE-поликлонального ответа при нарушениях углеводного обмена в зависимости от антигенов группы крови как совокупный показатель специфических IgE и общего аллергического статуса (Телесманич и др., 2017).

Уровень специфического IgE к инсулину в норме распределился следующим образом: 0(I) группа крови – 49,94±16,09 кЕ/л - это самые низкие значения (норма 0-50 кЕ/л) (Таблица 4.2; 4.4). А(II) – уровень IgE к инсулину

был в два раза выше и составил 93,3±43,6 кЕ/л (Таблица 4.2; 4.5). В(III) и АВ(IV) – имели самые высокие цифры IgE к инсулину – 113,0±56,0 кЕ/л и 114,1 ± 93,1 кЕ/л (Таблица 4.2; 4.6).

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 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, а для АВ(IV) - 30,8 (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 Специфический IgE к инсулину и уровень инсулина при глюкозе в норме у разных групп крови (X±m)

Показатель	Контрольная группа 0(I) группы крови (n=7) глю(4,3-6,0 ммоль/л) HbA1c (4,9-5,7 %)	Контрольная группа А(II) группы крови (n=8) глю(4,2-6,0 ммоль/л) HbA1c(4,8-5,7 %)	Контрольная группа В(III)группы крови (n=14) глю(4,2-6,1 ммоль/л) HbA1c (4,8-5,9 %)	Контрольная группа АВ(IV) группа крови (*n*=4) глюкоза (4,2--6,1 ммоль/л) HbA1c (4,8--5,9%)
Глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л)	5,07±0,20	4,88±0,2	4,9±0,2	5,1±0,49
HbA1c (4,0-6,2 %)	5,29±0,09	5,2±0,1	5,2±0,09	5,2 ± 0,24
Общий IgE[25,0-100,0 кМЕ/л]	101,3 ± 44,88	105,64 ± 62,39	99,98 ± 20,86	70,1 ± 40,59
СпецифическийIgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	49,94±16,09	93,3±43,6	113,0±56,0	114,1±93,1
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	4,6±1,7	7,3±3,3	10,7±2,2	3,7±1,8
IgEинс/инс	10,9	12,8	10,6	30,8

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 (Таблица 4.1.2), независимо от детерминированности групп крови, хотя по степени индукции инсулина и IgE к инсулину между группами крови существуют закономерные отличия.

Из таблицы 4.2 видно, что у B(III) и AB(IV) групп крови практически одинаковый уровень IgE к инсулину (113,0 и 114,1 кЕ/л соответственно), но уровень инсулина у AB(IV) ниже, чем у B(III) в 3 раза.

Подгруппа 1, имеющая уровень глюкозы и HbA1c ниже нормы в 0(I) и A(II) группе крови характеризовалась уровнем инсулина незначительно выше контрольной группы (Таблица 4.2); B(III) – самыми низкими значениями – 0,85±0,05 мкЕ/мл (Таблица 4.5), что в 9,9 раз ниже, чем у первых двух групп и ниже данных контроля в 12,6 раз (Таблица 4.3; 4.4).

Самые высокие значения IgE к инсулину при пониженном уровне глюкозы – 3,0-4,0 ммоль/л демонстрировала 0(I) группа крови (Таблица 4.3; 4.3.1) - 124,83±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 A(II) и B(III), AB(IV) групп крови, который у них в контрольной группе (при глюкозе до 6,0 ммоль/л) составлял 93,3±43,6 кЕ/л, 113,0±56,0 и 114,1±93,1 кЕ/л соответственно (Таблица 4.2), 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 A(II), B(III) и AB(IV) групп крови, при низкой глюкозе, понижался и уровень IgE к инсулину (рис.4.2).

Пониженный уровень глюкозы (3-4 ммоль/л) незначительно индуцирует уровень инсулина у A(II) группы крови (Таблица 4.4), 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 (IgEинс/инс =12,8).

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 соответствует нормальной продукции IgE специфических к инсулину антител, и данное соотношение наиболее физиологично для этой группы крови (Таблица 4.3). В то время как у B(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 (Таблица 4.5; 4.5.1). B(III) группа крови является индикатором, свидетельствующим о нарушении физиологически обоснованного соотношения анализируемых параметров и, по всей вероятности, дефицит глюкозы переносится B(III) группой крови значительно тяжелее, чем 0(I). Напомним, что в контрольной группе для B(III) группы крови отношение IgEинс/инс =10,6.

При пониженном уровне глюкозы у AB(IV) самые высокие цифры инсулина (22,2 мкЕ/мл). Специфический IgE у AB(IV) группы крови на уровне B(III) группы крови (67,9 и 73,7 кЕ/л соответственно) (Таблица 4.5; 4.6; 4.6.1).

Таблица 4.3 - Средние показатели значений специфического IgE к инсулину и глюкозы у людей с нарушениями углеводного обмена с 0(I) группой крови (X±m)

Показатель	Контрольная группа (n=7) глю(4,3-6,0 ммоль/л) HbA1c (4,9-5,7 %)	Подгруппа 1 (n=4) глю(3,0-4,1 ммоль/л) HbA1c(4,2-5,0 %)	Подгруппа 2 (n=11) глю(6,2-7,6 ммоль/л); HbA1c(5,9 -6,8 %)	Подгруппа 3 (n=19) глю(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*=0,002	6,9±0,15 *p*=0,004	11,0±1,1 *p*=0,013
HbA1c (4,0-6,2 %)	5,29±0,09	4,7±0,18 *p*=0,001	6,4±0,08 *p*=0,002	8,5±0,6 *p*=0,005

Общий IgE[25,0-100,0кМЕ/л]	101,3±44,88	39,1 ± 15,92 *p*=0,067	260,22 ± 84,6 *p*=0,017	45,59 ± 14,72 *p*=0,008
СпецифическийIgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	49,94±16,09	124,83±67,9 *p*=0,075	42,2±8,7 *p*=0,001	33,3±8,6 *p*=0,002
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	4,6±1,7	5,9±3,87 *p*=0,028	16,5±3,6 *p*=0,002	18,0±5,0 *p*=0,008
IgEинс/инс	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.

Таблица 4.3.1- Распределение значенй специфическогоIgE к инсулину и глюкозы,HbA1c (нижний квартиль Q25, медиана Me, верхний квартиль Q75) у людей с 0(I) группой крови

Показатель	Контрольная группа (n=7) глю(4,3-6,0 ммоль/л)	Подгруппа 1 (n=4) глю(3,0-4,1 ммоль/л)	Подгруппа 2 (n=11) глю(6,2-7,6 ммоль/л);	Подгруппа 3 (n=19) глю(8,0-20,3 ммоль/л);
	[Q25;Me;Q75]			
Глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л)	[4,8; 5,0; 5,4]	[3,5; 4,05; 4,1]	[6,4; 6,6; 7,4]*	[8,4; 8,95; 9,5]*
HbA1c [4,0 -6,2%]	[5,2; 5,2; 5,5]	[4,5; 4,7; 5,0]	[6,1; 6,4; 6,6]*	[7,2; 7,5; 7,7]*
СпецифическийIgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	[8,9; 37,5; 98,9]	[27,95; 45,85; 221,7]	[21,8; 38,4; 55,4]	[9,7; 22,6; 39,8]
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	[1,1; 3,4; 4,1]	[0,8; 1,05; 11,05]	[7,5; 12,1; 25,9]	[3,8; 11,4; 25,6]
IgEинс/инс	[0,5; 4,0; 24,0]	[0,85; 15,35; 46,0]	[2; 2,5; 3,5]	[1; 1,2; 2,2]

* - различия между значениями уровня глюкозы и общего IgE больных и здоровых людей по критерию Манна-Уитни

Таблица 4.4- Средние показатели значений специфического IgE к инсулину и глюкозы у людей с нарушениями углеводного обмена с А(II)группой крови (X±m)

Показатель	Контрольная группа (n=8) глю(4,2-6,0 ммоль/л) HbA1c(4,8-5,7 %)	Подгруппа 1 (n=5) глю(2,9-4,0 ммоль/л) HbA1c (4,2-4,8 %)	Подгруппа 2 (n=10) глю(6,2-7,8 ммоль/л); HbA1c (5,9-6,9 %)	Подгруппа 3 (n=8) глю(8,2-16,0ммоль/л); HbA1c (7,0-11,3 %)
Глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л	4,88±0,2	3,42±0,18 *p*=0,001	6,9±0,2 *p*=0,002	11,0±0,9 *p*=0,002
HbA1c (4,0-6,2 %)	5,2±0,1	4,42±0,11 *p*=0,027	6,4±0,13 *p*=0,003	8,5±0,5 *p*=0,004
Общий IgE [25-100 кМЕ/л]	105,64 ± 62,39	41,33 ± 11,37 *p*=0,029	204,56 ± 100,29 *p*=0,052	84,5 ± 40,59 *p*=0,054
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	93,3±43,6	31,5±6,9 *p*=0,010	75,5±35,4 *p*=0,051	22,0±3,6 *p*=0,001
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	7,3±3,3	10,86±7,5 *p*=0,059	20,0±9,0 *p*=0,050	18,7±12,2 *p*=0,060
IgEинс/инс	12,8	2,9	3,8	1,2

Таблица 4.4.1 - Распределение значенй специфическогоIgE к инсулину и глюкозы,HbA1c (нижний квартиль Q25, медиана Me, верхний квартиль Q75) у людей со A(II)группой крови

Показатель	Контрольная группа (n=8) глю(4,2-6,0 ммоль/л)	Подгруппа 1 (n=5) глю(2,9-4,0 ммоль/л)	Подгруппа 2 (n=10) глю(6,2-7,8 ммоль/л);	Подгруппа 3 (n=8) глю(8,2-16,0ммоль/л);
	[Q25;Me;Q75]			
Глюкоза(4,2-6,1 ммоль/л)	[4,25; 4,75; 5,25]	[3,3; 3,3; 3,6]	[6,4; 6,6; 7,4]	[9,35; 10,25; 12,1]
HbA1c [4,0 - 6,2%]	[4,8; 5,2; 5,5]	[4,2; 4,4; 4,5]	[6,2; 6,3; 6,7]	[7,5; 8,3; 9,2]
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	[32,1; 38,45; 100,75]	[22,0; 24,7; 42,5]	[29,1; 38,7; 53,3]	[12,85; 23,95; 25,9]
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	[1,3;3,45; 13,1]	[1,1; 4,3; 8,6]	[3,7; 9,7; 17,3]	[3,55; 8,2; 11,2]
IgEинс/инс	[3,45; 6,9; 15,85]	[0,3; 2,15; 4,85]	[1,8; 2,8; 4,75]	[0; 0,24; 2,8]

Таблица 4.5 - Средние показатели значений специфического IgE к инсулину и глюкозы у людей с нарушениями углеводного обмена с B(III) группой крови (X±m)

Показатель	Контрольная группа (n=14) глю(4,2-6,1 ммоль/л) HbA1c (4,8-5,9 %)	Подгруппа 1 (n=3) глю(2,2-3,2 ммоль/л) HbA1c (3,7-4,3 %)	Подгруппа 2 (n=9) глю(6,2-6,9 ммоль/л); HbA1c (5,9-6,5 %)	Подгруппа 3 (n=14) глю(7,4-17,5 ммоль/л); HbA1c (6,7-12,0 %)
Глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л)	4,9±0,2	2,7±0,5 *p*=0,017	6,5±0,09 *p*=0,001	10,6±0,9 *p*=0,002
HbA1c (4,0-6,2 %)	5,2±0,09	4,0±0,30 *p*=0,048	6,2±0,07 *p*=0,002	8,3±0,5 *p*=0,003
Общий IgE[25-100 кМЕ/л]	99,98 ± 20,86	101,6 ± 60.4 *p*=0,051	129,4 ± 43,2 *p*=0,022	202,89 ± 49,9 *p*=0,001
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	113,0±56,0	67,9±13,1 *p*=0,042	27,2±9,08 *p*=0,009	31,2±6,7 *p*=0,001
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	10,7±2,2	0,85±0,05 *p*=0,037	12,3±3,7 *p*=0,012	21,0±5,0 *p*=0,002
IgEинс/инс	10,6	80,0	2,2	1,5

Таблица 4.5.1 - Распределение значений специфического IgE к инсулину и глюкозы,HbA1c (нижний квартиль Q25, медиана Me, верхний квартиль Q75) у людей с В (III) группой крови

Показатель	Контрольная группа (n=14) глю(4,2-6,1 ммоль/л)	Подгруппа 1 (n=3) глю(2,2-3,2 ммоль/л)	Подгруппа 2 (n=9) глю(6,2-6,9 ммоль/л)	Подгруппа 3 (n=14) глю(7,4-17,5 ммоль/л)
	[Q25;Me;Q75]			
Глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л)	[4,3; 4,6; 5,6]	[2,2; 2,7; 3,2]	[6,3; 6,6; 6,8]	[8,2; 9,9; 10,7]
HbA1c [4,0 -6,2%]	[4,9; 5,1; 5,3]	[3,7; 4,0; 4,3]	[6,0; 6,3; 6,4]	[7,0; 7,9; 8,3]
СпецифическийIgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	[17,6; 37,75; 62,2]	[54,8; 67,9; 81,0]	[12,4; 18,5; 45,8]	[14; 19,1; 40,7]
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	[0,9; 12,75; 17,3]	[0,8; 0,85; 0,9]	[0,7; 13,8; 17,9]	[7,2; 14,7; 23,6]
IgEинс/инс	[1,2; 3,2; 8,5]	[61;81; 101]	[0,6; 0,95; 4,3]	[0,85; 0,925; 2,2]

Таблица 4.6 - Средние показатели значений специфического IgE к инсулину и глюкозы у людей с нарушениями углеводного обмена с AB(IV) группой крови (X±m)

Показатель	Контрольная группа (*n*=4) глюкоза (4,2--6,1 ммоль/л) HbA1c (4,8--5,9%)	Подгруппа 1 (*n*=3) глюкоза (2,2--3,2 ммоль/л) HbA1c (3,7--4,3%)	Подгруппа 2 (*n*=3) глюкоза (6,2--6,9 ммоль/л); HbA1c (5,9-6,5%)	Подгруппа 3 (*n*=8) глюкоза (7,4--17,5 ммоль/л); HbA1c (6,7--12%)
Глюкоза [4,2--6,1 ммоль/л]	5,1±0,49	3,35±0,5 *p*=0,026	6,7±0,1 *p*=0,010	11,1±0,74 *p*=0,001
HbA1c[4--6,2%]	5,2 ± 0,24	4,4±0,30 *p*=0,029	6,15±0,05 *p*=0,005	8,7±0,5 *p*=0,002
Общий IgE[25--100 кМЕ/л]	70,1 ± 40,59	47,35 ± 64.1 *p*=0,056	142,2 ± 63,2 *p*=0,036	213,2 ± 109,3 *p*=0,039
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	114,1±93,1	73,7±23,5 *p*=0,054	31,35±5,15 *p*=0,044	82,0±26,4 *p*=0,047
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	3,7±1,8	22,2±5,6 *p*=0,057	9,2±4,4 *p*=0,060	48,0±7,4 *p*=0,040
IgE инс/инс	30,8	2,3	3,4	1,7

Таблица 4.6.1 - Распределение значений специфического IgE к инсулину и глюкозы,HbA1c (нижний квартиль Q25, медиана Me, верхний квартиль Q75) у людей с AB(IV) группой крови

Показатель	Контрольная группа (*n*=4) глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л)	Подгруппа 1 (*n*=3) глюкоза (2,2-3,2 ммоль/л)	Подгруппа 2 (*n*=3) глюкоза (6,2-6,9 ммоль/л);	Подгруппа 3 (*n*=8) глюкоза (7,4-17,5 ммоль/л);
	[Q25;Me;Q75]			
Глюкоза [4,2-6,1 ммоль/л]	[4,3; 5,0; 5,1]	[3,0; 3,4; 3,7]	[6,6; 6,7; 6,8]	[9,4; 11,7; 13,6]
HbA1c [4,0 -6,2%]	[4,9; 5,1; 5,2]	[4,2; 4,4; 4,6]	[6,1; 6,15; 6,2]	[8,3; 8,8; 9,9]
СпецифическийIgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	[3,0; 40,4; 191]	[67,4; 73,7; 80,0]	[26,2; 31,4; 36,5]	[36,8; 55,5; 82,5]
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	[2,7; 3,5; 8,5]	[9,6; 22; 34,8]	[4,8; 9,2; 13,6]	[4,7; 48; 120,9]
IgEинс/инс	[4,8; 5,9; 72]	[2,3; 3,4; 7,0]	[2,7; 3,4; 5,5]	[0,5; 7,8; 17,9]

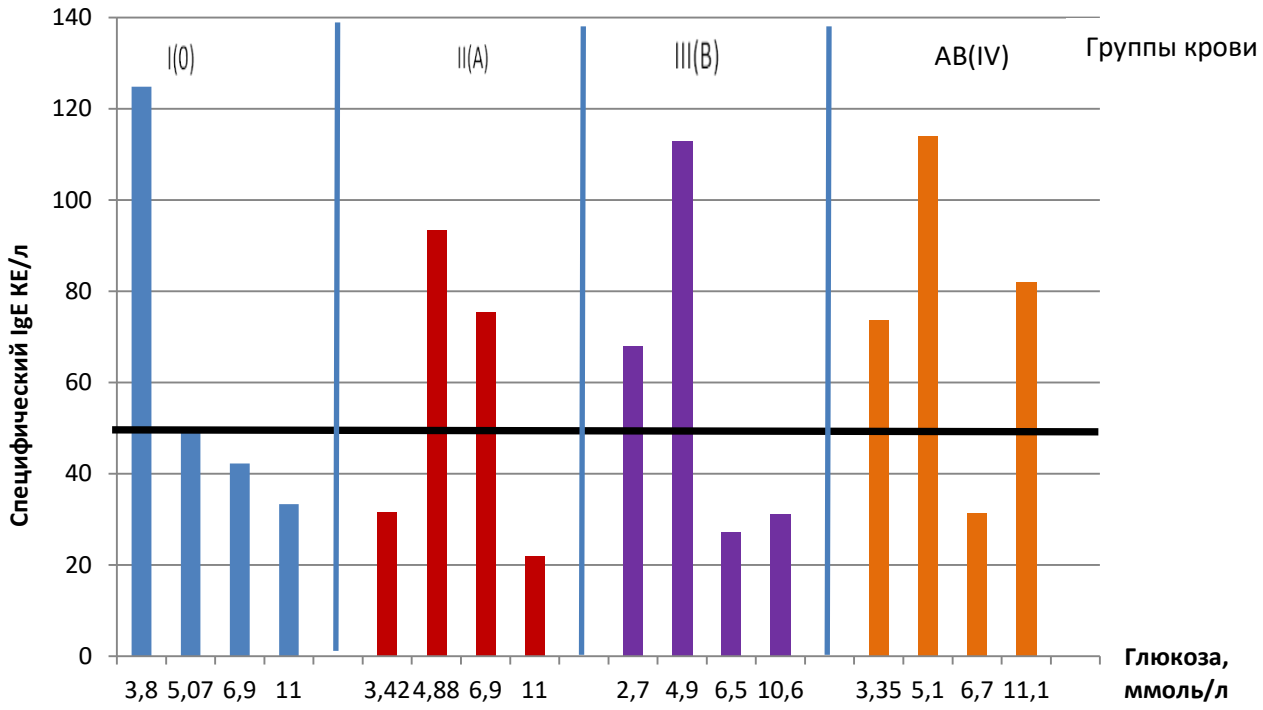

Рисунок 4.2 - Уровень зависимости средних показателей значений специфического IgE и глюкозы у людей в норме и с нарушениями углеводного обмена для всех групп крови

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), B(III) группа крови (Таблица 4.7; 4.5.1) имеет наименьший уровень продукции инсулина и IgE к инсулину, отношение IgEинс/инс=2,2. Наибольший уровень инсулина и IgE к инсулину вырабатывает A(II) группа крови (Таблица 4.7; 4.4.1), отношение IgEинс/инс=3,8. 0(I) группа крови в подгруппе 2 занимает среднюю позицию (Таблица 4.7; 4.3.1), отношение IgEинс/инс=2,6. AB(IV) IgEинс/инс = 3,4. Таким образом, в подгруппе 2 отношение IgEинс/инс адекватно отражает уровень продукции инсулина и IgE, но наименьшую индукцию инсулина и IgE к инсулину при повышении глюкозы имеет B(III) группа крови (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 Средние показатели значений специфического IgE к инсулину и инсулинау людей с нарушениями углеводного обмена («пограничной ситуации») для разных групп крови

Показатель нормы	Подгруппа 2 с 0(I) группой крови (n=11) глю(6,2-7,6 ммоль/л); HbA1c(5,9 -6,8 %).	Подгруппа 2 с A(II) группой крови (n=10) глю(6,2-7,8 ммоль/л); HbA1c (5,9-6,9 %).	Подгруппа 2 с B (III) группой крови (n=9) глю (6,2-6,9 ммоль/л); HbA1c (5,9-6,5 %)	Подгруппа 2 с AB(IV) группой крови (*n*=3) глюкоза (6,2--6,9 ммоль/л); HbA1c (5,9-6,5%)
Глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л)	6,9±0,15 *p*=0,004	6,9±0,2 *p*=0,002	6,5±0,09 *p*=0,001	6,7±0,1 *p*=0,010
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	42,2±8,7 *p*=0,001	75,5±35,4 *p*=0,051	27,2±9,08 (контроль 113) *p*=0,009	31,35±5,15 *p*=0,044
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	16,5±3,6 (контроль 4,6) *p*=0,002	20,0±9,0 (контроль 7,3) *p*=0,050	12,3±3,7 (контроль 10,7) *p*=0,012	9,2±4,4 *p*=0,060
IgEинс/инс	2,6	3,8	2,2	3,4

Необходимо отметить, что при «пограничной» ситуации, к которой относится подгруппа 2, выработка инсулина у 0(I) и A(II) групп крови повышается в 3 раза по сравнению с контролем, в то время как у B(III) группы уровень инсулина практически такой же как у контрольной группы нормы. Так же у B(III) группы крови (подгруппа 2) (Таблица 4.7) IgE к инсулину наименьший и в 4 раза 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 A(II) группы крови в 3 раза повышается уровень инсулина по сравнению с контролем, а уровень IgE понижается только в 1,2 раза (незначительно) (Таблица 4.7; 4.4). Так же в 0(I) группе крови (Таблица 4.7) при повышенных значениях глюкозы инсулин повышается в 4 раза, а IgE к

инсулину сохраняется практически на уровне контроля - 42,2±8,7 кЕ/л (подгруппа 2); 49,94±16,09 кЕ/л (контрольная группа).

В АВ(IV) группе крови по специфическому IgE к инсулину и уровню инсулина при предиабете регистрируются цифры сопоставимые с В(III) группы крови IgE к инсулину для В(III) 27,2 кЕ/л, для АВ(IV) 31,3 кЕ/л, а уровень инсулина равен 12,3 мкЕ/мл и 9,2 мкЕ/мл соответственно. Однако, независимо от цифр, персонифицированных для каждой группы крови отношение IgE к инсулину менее 3,8.

В подгруппе 3 (Таблица 4.8) у всех представителей разных групп крови наблюдается высокий уровень инсулина (в среднем до 20 мкЕ/мл), снижается 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 уровень инсулина (IgEинс/инс), падает. При нарушении углеводного обмена соотношение IgEинс/инс, по отношению к контрольной группе (более 11), начинает падать до 3 и ниже, а в подгруппе 3 – это отношение уже составляет в среднем 1,5. В то время как в контрольной группе это соотношение в среднем 16.

Таблица 4.8 - Средние показатели значений специфического IgE к инсулину, инсулина и глюкозы у людей с сахарным диабетом для разных групп крови

Показатель нормы	Подгруппа 3 с 0(I) группой крови (n=19) глю(8,0-20,3 ммоль/л); HbA1c(6,8-13,6 %)	Подгруппа 3 с А(II) группой крови (n=8) глю(8,2-16,0ммоль/л); HbA1c (7,0-11,3 %)	Подгруппа 3 с В (III) группой крови (n=14) глю(7,4-17,5 ммоль/л); HbA1c (6,7-12,0 %)	Подгруппа 3 АВ(IV) группой крови (*n*=7) глюкоза (7,4--17,5 ммоль/л); HbA1c (6,7--12%)
Глюкоза	11,0±1,1	11,0±0,9	10,6±0,9	11,1±0,74

(4,2-6,1 ммоль/л)	*p*=0,013	*p*=0,002	*p*=0,002	*p*=0,001
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	33,3±8,6 *p*=0,002	22,0±3,6 *p*=0,001	31,2±6,7 *p*=0,001	82,0±26,4 *p*=0,047
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	18,0±5,0 *p*=0,008	18,7±12,2 *p*=0,060	21,0±5,0 *p*=0,002	48,0±7,4 *p*=0,040
IgEинс/инс	1,85	1,2	1,5	1,7

Сахарный диабет 2 типа характеризуется выраженным нарушением метаболизма инсулина и глюкозы. Известно (Donath, 2011), что на ранних этапах заболевания, инсулин вырабатывается β-клетками поджелудочной железы в избыточном количестве, тем самым компенсируя все более усугубляющуюся инсулинорезистентность. Однако, по нашим данным, при повышении глюкозы выше 6,2 ммоль/л (подгруппа 2) наблюдается повышенная выработка инсулина в 0(I) и A(II) группах крови, в то время как B(III) продуцирует инсулин в пределах нормы, а при пониженном уровне глюкозы он приближается к нулю. При повышении уровня глюкозы >7,8 ммоль/л, наблюдается повышение уровня инсулина в 3 раза у всех групп крови и понижение IgE (Таблица 4.8). Однако, IgE к инсулину ниже всего в подгруппе 2 («пограничная») у B(III) группы крови - 27,2 кЕ/л, контрольная группа – 113,0±56,0 кЕ/л. В предыдущих работах нами показано, что люди с B(III) группой крови имеют наименьший процент возникновения сахарного диабета (Телесманич и др., 2017).

В подгруппе 3 у всех групп крови наблюдается повышение содержания инсулина и понижение уровня IgE. При нарушении углеводного обмена, соотношении IgEинс/инс по отношению к контрольной группе (12 и выше) начинает падать до 3 и ниже (Таблица 4.9). 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. Тогда как уровень IgE у инсулину достоверно падает (в 3,5 раза у B(III) группы крови), в 4 раза у A(II), в 1,5 раза у 0(I).

У АВ(IV) группы крови наблюдается самый высокий уровень IgE к инсулину 82 кЕ/л (в 3 раза выше, чем у остальных групп крови) и уровень инсулина 48 мкЕ/мл (в 2 раза выше, чем у других групп крови).

Таблица 4.9 - Отношение специфического IgE к инсулину и уровня инсулина(IgEинс/инс) при глюкозе в норме и при нарушении углеводного обмена у всех групп крови

Подгруппы	Уровень глюкозы (ммоль/л)	0 (I) IgEинс/инс	A(II) IgEинс/инс	B(III) IgEинс/инс	AB(IV) IgEинс/инс
0. Контрольная	4,2-6,0	10,9	12,8	10,6	30,8
2.Предиабет	6,2-7,6	2,6	3,8	2,2	3,4
3.Сахарный диабет	8,0-20,0	1,85	1,2	1,5	1,7

Показано, что индексы соотношения между метаболитами являются эффективными показателями при диагностике и контроле лечения. Так, является парадигмой, что при сахарном диабете соотношение инсулин/глюкагон снижено (Северин, 2011). Известен индекс HOMA IR, отражающий отношение глюкозы натощак (ГНТ)/инсулин. Повышение этого индекса является эффективным показателем признаков сахарного диабета (Ройтберг и др., 2014). Отмечают (Гайдук и др., 2013), что индексы соотношения между цитокинами являются эффективными показателями состояния больного. Так, при оптимизации аллергического статуса отношение Il-4/ IFNγ 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 (Гайдук и др., 2013).

Известно, что в регуляции синтеза IgE участвуют гормоны. Кортизол, инсулиноподобный фактор роста I действуют как сигналы для переключения В-лимфоцитов на синтез IgE (Jabara et al., 1993; Kimata et al., 1994).

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 (Roer, 2003). Известно, что Th1-эффекторы CD4+ играют существенную роль в противовирусном иммунитете (Klamt et al., 2015).

Показано, что СД2 типа сопровождается развитием субклинического воспаления, ассоциированного с соответствующими биохимическими реакциями, включающими повышение С-реактивного белка, брадикинина, гистамина и каскада фосфорилирования, что ведет к увеличению продукции ряда провоспалительных медиаторов. Однако, до настоящего времени не установлены точные механизмы и особенности развития цитокинового дисбаланса у пациентов с СД 2 типа (Кологривова и др., 2013).

Переключающими на синтез IgE цитокинами, влияющими на уровень общего IgE и на развитие Th2-клеток являются Il-4; Il-13 (Jabara et al., 1993). Il-4 - это активатор секреции IgE и антагонист IFNγ. Активация промотора гена Il-4 направляет Т-клеточный иммунитет по Th2 пути (Lai et al., 2012). В наших исследованиях снижение индукции IgE к инсулину при высоком уровне глюкозы свидетельствует о снижении концентрации Il-4 и повышении уровня IFNγ, что направляет иммунитет по Th1 пути. Вместе с тем имеются сообщения, что СД 2 типа сопровождается повышением Il-4 (Кологривова и др., 2013, Оспельникова и др., 2009).

Понижение уровня IgE, свидетельствует о понижении содержания Il-4 и увеличении уровня IFNγ, так как последние являются антагонистами. Известно, что IFNγ участвует в развитии воспалений, так же как и TNFα , направляют иммунный ответ по Th1пути (сахарный диабет).

Показано, что для пациентов с СД2 характерно повышение содержания Il-4, Il-6, Il-10, мононуклеары I2-17A и TNFα (Зубаткина и др., 2015). 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.

Полученные нами данные позволяют выдвинуть 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 величин глюкозы ниже нормы, например у 0(I) и B(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 инсулинорезистентности. 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 (Bogh et al., 2014).

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 (Зубаткина и др., 2015).

ГЛАВА 5

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ IGE К ИНСУЛИНУ КАК СИСТЕМА ИНДИВИДУАЛЬНОГО ТИПИРОВАНИЯ ПРИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Ранние нарушения углеводного обмена, которые не демонстрируют выраженных критериев сахарного диабета, являются трудно диагностируемыми и растягиваются на годы.

Из видимых нарушений углеводного обмена можно выделить следующие. Предиабет - это нарушение углеводного обмена, приводящее к высокому риску развития СД, при значениях глюкозы плазмы, недостаточных для постановки диагноза СД. Предиабет обусловлен количественным или качественным дефицитом инсулина. Особенность предиабета - отсутствие четкой клинической симптоматики, что в первую очередь объясняется незначительной глюкозурией и сохранным обеспечением органов и тканей.

Предиабет характеризуется снижением массы и функции β-клеток, снижением чувствительности рецепторов на поверхности клеток к инсулину, нарушением регуляции уровня глюкозы.

В зависимости от вида нарушения углеводного обмена предиабет подразделяется на нарушение гликемии натощак (НГН) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (Негода С.В. и др. 2018).

Прогностически не выявленный предиабет, растянутый во времени, приводит к развитию сахарного диабета 2 типа - нарушению углеводного обмена, которое вызвано инсулинорезистентностью, в основе которой лежат молекулярно-генетические причины, приводящие к сбою системы синтеза инсулина, включающие замену на С-конце β-цепи инсулина аминокислот фенилаланина на лецитин, что ведет к снижению активности гормона в 10 раз. Мутации в генах синтеза инсулина и рецепторов нарушают

специфичность и передачу сигнала в клетку, в результате нарушается каскад фосфорилирования (Данилова Л.А. и др., 2020).

Высокая распространенность недиагностированного СД2 типа, относительно большое число пациентов с имеющимися осложнениями на момент постановки диагноза; длительная бессимптомная фаза заболевания являются поводом для разработки тестов для раннего определения нарушений углеводного обмена.

Среди пациентов с СД1 и СД2 обозначается особая группа больных латентным аутоиммунным диабетом взрослых Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) (Саприна и др., 2011). К моменту постановки диагноза СД у пациентов с LADA сохраняется остаточная секреция инсулина, показано, что при таких состояниях минимальная остаточная секреция С-пептида ассоциирована с лучшим метаболическим контролем. Группа пациентов с LADA представляет особый интерес для исследователей как модель для оценки эффективности терапевтических вмешательств с целью предупреждения снижения уровня эндогенного инсулина. Вследствие особенностей цитокинопосредованных клеточных взаимодействий при LADA, потеря функциональной паренхимы и манифестация инсулиновой недостаточности развивается медленно, растягиваясь на годы. Вышеизложенное требует более активной и тщательной диагностической тактики с использованием иммуно-химических методов обследования в группах, где представлены различные патогенетические варианты СД. Таким образом, формирование диагностических принципов, связанных с выявлением нарушения углеводного обмена на ранних стадиях, которые носят прогностический характер для оценки будущих осложнений, является актуальным (Саприна и др., 2011).

При нарушении углеводного обмена, связанного с возникновением СД1 наблюдается иммуноопосредованная деструкция β-клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютному дефициту инсулина, с последующими нарушениями углеводного, липидного и белкового обмена,

ведущих к кетоацидозу. Маркерами являются образование антител к инсулину (IAA), к глутаматкарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазаподобному белку (IA-2A), к цитоплазматическим антигенам островковых клеток (ICA). Практическая масса β-клеток разрушается, возникает манифестация инсулиновой недостаточности с необходимостью введения эндогенного инсулина.

В практике клинико-диагностических лабораторий определение общего и специфического IgE проводится с целью их использования в качестве самостоятельных диагностических показателей. Количественное определение специфических IgE антител позволяет оценить взаимосвязь между уровнем антител к инсулину и клиническими проявлениями аллергии. Принято считать, что аллергическая реакция на инсулин - это реакция иммунной системы организма человека на введение аллергена с образованием специфических антител (IgE) и запуском процесса сенсибилизации.

Вместе с тем молекулярные характеристики IgE к инсулину продолжают оставаться не изученными, не исследованы его конформационные трансформации и метаболические процессы, которые могут быть связаны с уровнем его продукции.

Однако, можно сказать, что IgE выполняют роль определенных рецепторов для специфического связывания с инсулином, регулируя его количество, что было показано нами в предыдущей главе. При взаимодействии иммуноглобулина Е со специфическим для него аллергеном, в данном случае инсулином, образуется комплекс IgE-специфический антиген (IgE-инсулин), что сопровождается конформационными изменениями IgE и инсулина, поступлением ионов кальция в клетку-мишень, перестройки в ней биохимических процессов, активацию ПОЛ, выбросом гистамина и других биологических веществ из тучных клеток, базофилов и эозинофилов, на мембране которых фиксированы IgE, которые сами могут работать как рецепторные структуры.

В предыдущей главе наших исследований мы показали закономерности продукции IgE у разных групп крови вне зависимости от употребления препаратов инсулина. Нами выявлены общие закономерности возможной регуляторной роли IgE по отношению к инсулину, что может определить прогностическую и диагностическую значимость взаимоотношений этих двух показателей, для выявления нарушений углеводного обмена на ранних стадиях и предрасположенность к предиабету.

Задачей исследования данной главы явилась разработка способа ранней диагностики нарушений углеводного обмена invitro, предшествующих возникновению толерантности к глюкозе.

В исследовании участвовали 156 человек, которые были разбиты на 7 основных групп по возрасту, расовому признаку, уровню глюкозы, HbA1c. Рассчитывали индекс отношения концентрации специфического IgE к инсулину к концентрации инсулина (IgE/I) (Телесманич и др., 2021).

Верификацию, диагноз заболевания и степень компенсации углеводного обмена осуществляли квалифицированные специалисты МУЗ г. Ростова-на-Дону согласно рекомендациям ВОЗ (1999) и «Национальным стандартам оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом».

1 группа здоровых молодых людей (n=24) в возрасте от 17 до 30 лет со средним значением глюкозы 5,06±0,07 ммоль/л и HbA1c 5,4±0,06 %. Средний уровень IgEинс составил 151,0±12,2 кЕ/л, инсулина 7,0±2,2 мкЕ/мл. Соответственно, средний показатель отношения IgEинс/инс (IgE/I) для этой группы = 22 (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 Группа 1 - молодые люди - европейцы с нормальным уровнем глюкозы и гликозилированного гемоглобина

Группа	N, кол-во люде	Возраст, лет	Глюкоза (ммоль/л)	HbA1c (%)	IgE к инсулину (кЕ/л)	Инсулин (мкЕ/мл)	IgEинс/инс

	й						
1	24	17-30	5,06±0,07	5,4±0,06	151±12,2	7,3±2,2	22

2 группа здоровых молодых людей из Нигерии (n=7) в возрасте от 17 до 22 лет со средним значением глюкозы 5,1±0,03 ммоль/л и HbA1c 5,1±0,12 %, средний уровень IgEинс составил 283,0±118,2 кЕ/л, инсулина 2,9±0,8 мкЕ/мл. Соответственно, вычисленный показатель отношения IgEинс/инс (IgE/I) составил 97, что указывает на наличие расовых особенностей. (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 Группа 2 - молодые люди из Нигерии с нормальным уровнем глюкозы и гликозилированного гемоглобина

Группа	N, кол-во людей	Возраст, лет	Глюкоза (ммоль/л)	HbA1c (%)	IgE к инсулину (кЕ/л)	Инсулин (мкЕ/мл)	IgEинс/инс
2	7	17-22	5,1±0,03	5,1±0,12	283±118,2	2,9±0,8	97

3 группа здоровых молодых людей, средние показатели группы 1+ группы 2 (n=31) в возрасте от 17 до 30 лет с средним значением глюкозы 5,08±0,02 ммоль/л и HbA1c 5,25±0,15 %. Средний уровень IgEинс составил 217,0±66,0 кЕ/л, инсулина 5,1±2,2 мкЕ/мл. Соответственно, средний показатель отношения IgEинс/инс для этой группы (IgE/I) = 42 (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 Группа 3 - молодые люди с нормальным уровнем глюкозы и гликозилированного гемоглобина, средние показатели группы 1 + группы 2

Группа	N, кол-во	Возраст, лет	Глюкоза (ммоль	HbA1c (%)	IgE к инсулину	Инсулин (мкЕ/	IgEинс/инс

	людей		/л)		(кЕ/л)	мл)	
3	31	17-30	5,08±002	5,25±0,15	217±66	5,1±2,2	42

4 группа здоровых взрослых людей (n=19) в возрасте от 38 до 65 лет со средним значением глюкозы 5,03±0,07 ммоль/л и HbA1c 5,2±0,06 %, средний уровень IgEинс составил 100,0±34,4 кЕ/л, инсулина 7,8±2,6 мкЕ/мл. Соответственно, определенное отношение IgEинс/инс (IgE/I) = 13 (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 Группа 4 - взрослые люди с нормальным уровнем глюкозы и гликозилированного гемоглобина

Группа	N, кол-во людей	Возраст, лет	Глюкоза (ммоль/л)	HbA1c (%)	IgE к инсулину (кЕ/л)	Инсулин (мкЕ/мл)	IgEинс/инс
4	19	38-65	5,03±0,07	5,2±0,06	100±34,4	7,8±2,6	13

Таким образом, в группах 1-4 продемонстрированы граничные параметры IgE-инсулинового индекса нормы для здоровых людей разного возраста (Таблица 5.5). Как видно из таблицы 5.5, с возрастом у практически здоровых людей понижается значение продукции IgE специфичного к инсулину и повышается уровень инсулина, что обуславливает уменьшение индекса отношения IgEинс/инс.

Таблица 5.5 Параметры IgE-инсулинового индекса для людей разного возраста с нормальным уровнем глюкозы и гликозилированного гемоглобина

Группы / Показатели	1 группа	2 группа	3 группа (1 группа + 2 группа)	4 группа
	Здоровые молодые люди европейцы (n=24) в возрасте 17-30 лет	Здоровые молодые люди из Нигерии (n=7) в возрасте 17-22 лет	Здоровые молодые люди (n=31) в возрасте 17-30 лет	Здоровые взрослые люди (n=19) в возрасте 38-65 лет
Глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л)	5,06±0,07	5,1±0,03	5,08±0,02	5,03±0,07
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	151±12,2	283,0±118,2	217,0±66,0	100,0±34,4
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	7,0±2,2	2,9±0,8	5,1±2,2	7,8±2,6
IgEинс/инс	22	97	42	13

Группа 5 - взрослые люди с нарушением углеводного обмена (нарушение гликемии натощак) (n=30) в возрасте от 31 до 90 лет со средним уровнем глюкозы 6,5±0,13 ммоль/л и HbA1c 6,1±0,07 %, средний уровень IgEинс составил 48,3±14,3 кЕ/л, инсулина 13,0±2,2 мкЕ/мл. Соответственно, определенное отношение IgEинс/инс (IgE/I) = 3,7. Таким образом, на начальных этапах нарушения углеводного обмена у взрослых людей регистрируется уровень IgE к инсулину в 2 раза ниже по отношению к группе практически здоровых людей и при этом средний уровень инсулина

повышается в 2 раза. В итоге, индекс отношения IgEинс/инс становится ниже контрольных величин.

Интересным является тот факт, что в выборке практически здоровых людей, представленных разными возрастными группами с нормальными значениями углеводного обмена и не имеющих атопических показателей, уровень IgE к инсулину значительно превышает показатели нормы по инструкции по применению к набору для определения твердофазного неконкурентного непрямого ИФА.

Таблица 5.6 Группа 5 - взрослые люди с нарушением углеводного обмена (нарушение гликемии натощак)

Группа	N, кол-во людей	Возраст, лет	Глюкоза (ммоль/л)	HbA1c (%)	IgE к инсулину (кЕ/л)	Инсулин (мкЕ/мл)	IgEинс/инс
5	30	31-90	6,5±0,13	6,1±0,07	48,3±14,3	13,0±2,2	3,7

Группа 6 - молодые люди с СД1 типа (n=13), принимающие инсулин в возрасте от 19 до 34 лет со средним уровнем глюкозы 9,0±1,5 ммоль/л и HbA1c 7,6±0,8 %. Средний уровень IgEинс составил 135,6±56,0 кЕ/л, а инсулина 46,0±13,7 мкЕ/мл. Соответственно, отношение IgEинс/инс (IgE/I) для этой группы составил лишь 2,9, что ниже контрольной группы 3 (здоровых молодых людей) в 55 раз.

Учитывая то, что эта категория пациентов принимает инъекции инсулина, уровень специфического IgE к инсулину в данном исследовании отражает действительный аллергический статус этого контингента (влияние инсулина). Несмотря на то, что уровень IgE к инсулину повышен, он находится в пределах нормы по отношению к группе практически здоровых

людей. Однако индекс соотношения IgEинс/инс снижается из-за повышенного уровня инсулина.

Таблица 5.7 Группа 6 - молодые люди с сахарным диабетом 1 типа

Группа	N, кол-во людей	Возраст, лет	Глюкоза (ммоль/л)	HbA1c (%)	IgE к инсулину (кЕ/л)	Инсулин (мкЕ/мл)	IgEинс/инс
6	13	19-34	9,0±1,5	7,6±0,8	135,6±56	46±13,7	2,9

Группа 7 - взрослые люди с выраженным нарушением толерантности к глюкозе(n=35) в возрасте от 43 до 78 лет со средним уровнем глюкозы 10,9±0,13 ммоль/л и HbA1c 8,4±0,07 %, средний уровень IgEинс составил 28,8±3,47 кЕ/л, инсулина 19,2±0,9 мкЕ/мл. Соответственно, определенное отношение IgEинс/инс (IgE/I) = 1,5.

В отличие от представителей с СД1 при СД2 уровень IgE к инсулину снижается почти в 5 раз, а уровень инсулина находится почти на уровне значений группы с нарушением гликемии натощак (19,2±0,9 мкЕ/мл и 13,0±2,2 мкЕ/мл соответственно). Выраженное снижение индекса отношения IgEинс/инс свидетельствует о нарушении толерантности к глюкозе и о сахарном диабете.

Таблица 5.8 Группа 7 - взрослые люди с сахарным диабетом 2 типа

Группа	N, кол-во людей	Возраст, лет	Глюкоза (ммоль/л)	HbA1c (%)	IgE к инсулину (кЕ/л)	Инсулин (мкЕ/мл)	IgEинс/инс
7	35	43-78	10,9±0,13	8,4±0,07	28,8±3,47	19,2±0,9	1,5

Следовательно, мы наблюдаем прогрессивное снижение индекса отношения IgEинс/инс, в зависимости от возраста и степени нарушения углеводного обмена (Рисунок 5.1). Таким образом, на основании изменения IgE-инсулинового индекса отношения IgEинс/инс можно прогнозировать последствие изменений углеводного обмена, что имеет значение для ранней диагностики предиабета и диабета (Таблица 5.9).

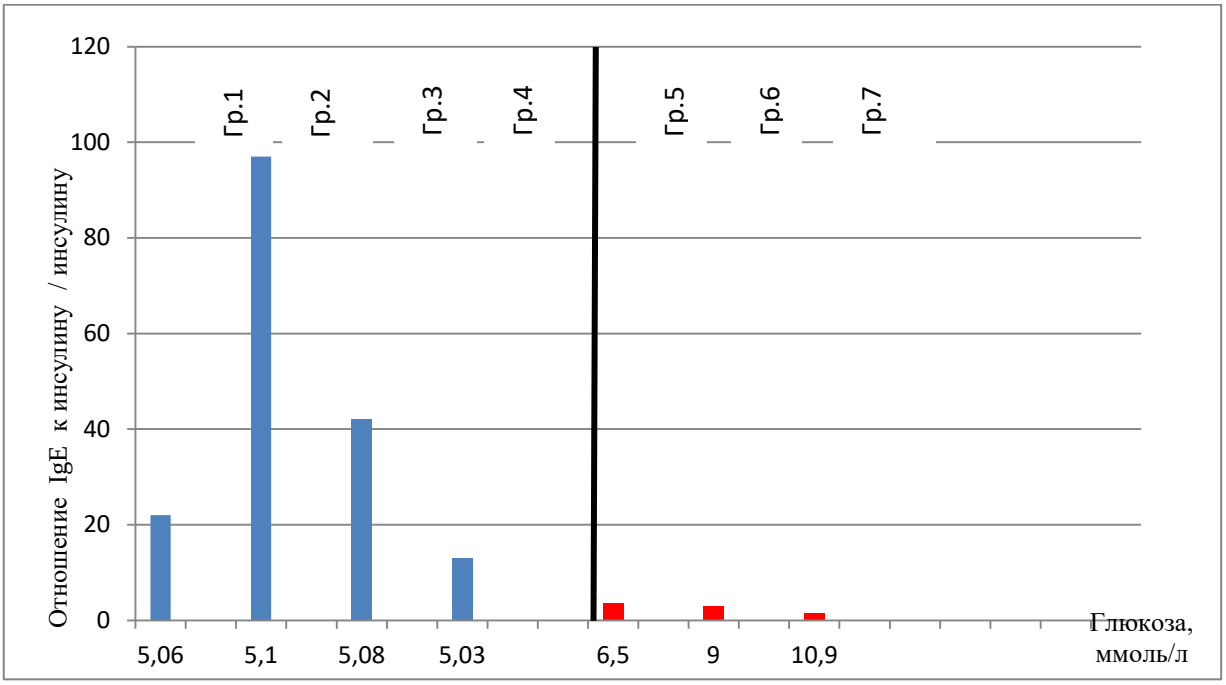

Рисунок 5.1 Сравнение групп 1-7 по отношению специфического IgE к инсулину / инсулину (IgEинс/инс)

Таблица 5.9 Показатели всех исследуемых групп по возрастному критерию, уровню глюкозы и HbA1c и индексу отношения концентрации специфического IgE инсулина к концентрации инсулина (IgE/I)

Группы людей	Описание групп	N, кол-во людей	Возраст, лет	Глюкоза (ммоль/л)	HbA1c (%)	IgE к инсулину (кЕ/л)	Инсулин (мкЕ/мл)	IgEинс/инс
1	Здоровые молодые	24	17-30	5,06±0,07	5,4±0,06	151±12,2	7,3±2,2	22

	люди/европейцы							
2	Здоровые молодые люди из Нигерии	7	17-22	5,1±0,03	5,1±0,12	283±118,2	2,9±0,8	97
3	Здоровые молодые люди/1 группа +2 группа	31	17-30	5,08±0,02	5,25±0,15	217±66	5,1±2,2	42
4	Здоровые взрослые люди	19	38-65	5,03±0,07	5,2±0,06	100±34,4	7,8±2,6	13
5	Взрослые люди с нарушением углеводного обмена	30	31-90	6,5±0,13	6,1±0,07	48,3±14,3	13,0±2,2	3,7
6	Молодые люди с сахарным диабетом 1 типа	13	19-34	9,0±1,5	7,6±0,8	135,6±56	46±13,7	2,9
7	Взрослые люди с выраженным	35	43-78	10,9±0,13	8,4±0,07	28,8±3,47	19,2±0,9	1,5

	нарушение м толерантности к глюкозе							

Эффективность предложенного нами способа можно оценить с помощью математического моделирования, включающего:

$$\text{чувствительность} = \frac{\text{истинно положительные}}{\text{истинно положительные} + \text{ложноотрицательные}} * 100\%;$$

$$\text{специфичность} = \frac{\text{истинно отрицательные}}{\text{истинно положительные} + \text{ложноположительные}} * 100\%;$$

$$\text{диагностическаяценность} = \frac{\text{истинно положительные}}{\text{истинно положительные} + \text{ложноположительные}} * 100\%.$$

Для этого необходимо определить какой контингент относится к истинно положительным; ложноположительным; истинно отрицательным; ложноотрицательным с помощью предлагаемого индекса.

•Так, истинно положительные – это пациенты с глюкозой более 6,3 ммоль/л, HbA1сболее 6,5%, имеющие IgEинс/инс индекс ниже 3,7 (n=59).

•Истинно отрицательные – это здоровые люди с глюкозой ниже 6,3 ммоль/л, HbA1сниже 6,2-6,5%, IgEинс/инс индекс выше 5,4 (n=36).

•Ложноотрицательные – глюкоза ниже 6,3ммоль/л, HbA1c ниже 6,2-6,5%, IgEинс/инс индекс ниже 3,7 (n=15), что может указывать на предрасположенность к сахарному диабету.

•Ложноположительные – глюкоза выше 6,1-6,6 ммоль/л, HbA1c выше 6,2-6,4%, IgEинс/инс индекс выше 5,4-10,0 (n=15), что может быть при повышении уровня глюкозы, например при приеме пищи.

Результаты расчета специфичности, чувствительности и диагностической ценности метода отражены в формулах:

чувствительность $= \frac{59}{59+15} * 100\%$=80%;

специфичность $= \frac{36}{59+15} * 100\%$=49%;

диагностическая ценность $= \frac{59}{59+15} * 100\%$=80%.

Работоспособность разработанного метода можно проиллюстрировать на персонифицированных примерах.

Пример 1. Пациент – женщина 50 лет, имеет уровень глюкозы 4,6 ммоль/л, HbA1c - 5,2 %, IgEинс - 49,6 кЕ/л, инсулина - 1,0 мкЕ/мл. Согласно шкале индекс IgE/I = 49,6 (более 5,0), что указывает на нормальный уровень углеводного обмена, и подтверждается хорошим самочувствием и отсутствие физиологических и клинических признаков, характерных для нарушения углеводного обмена.

Пример 2. Женщина 50 лет - тот же пациент, что в случае 1, но в период вялотекущей вирусной инфекции с уровнемглюкозы – 4,6 ммоль/л, HbA1c - 5,2 %, уровнем IgEинс – 54,4 кЕ/л, инсулина - 12,9 мкЕ/мл, соответственно, отношение IgE/I = 4,2. Видно, что на фоне вирусной инфекции увеличился уровень продукции инсулина и уменьшился несвязанный IgE инс (в 4,2 раза) на фоне нормальных показателей глюкозы и HbA1c. Такая ситуация по нашей шкале соответствует IgE/I – 4,0-4,9 и считается пограничной.

Пример 3. Женщина 73 года с уровнем глюкозы – 4,1 ммоль/л, HbA1c – 4,9 %, уровень IgEинс – 35,3 кЕ/л, инсулина – 13,9 мкЕ/мл, IgE/I= 2,5. Видим, что на фоне нормальных показателей глюкозы и HbA1c, IgE/I индекс в диапазоне 2,1-2,9 по шкале, что свидетельствует о возрастном нарушении углеводного обмена и предрасположенности к сахарному диабету.

Пример 4. Девушка 20 лет, с уровнем глюкозы 6,6 ммоль/л и гликозилированного гемоглобина 6,5 %, уровень IgEинс составил 36,9 кЕ/л, а средний уровень инсулина - 100,0 мкЕ/мл. Отношение IgE/I для этого

пациента = 0,4, что соответственно по шкале (индекс менее 2,0) свидетельствует о нарушении толерантности к глюкозе и высокий уровень глюкозы позволяет предполагать наличие диабета. Этой девушке в дальнейшем специалистами-эндокринологами был поставлен диагноз сахарный диабет I типа, развившийся после вакцинации от гриппа.

Способ осуществляется следующим образом.

Первым этапом производится забор крови из пальца, центрифугируют для получения сыворотки. Вторым этапом определяют количественное содержание специфического IgE к инсулину в сыворотке крови при помощииммуноферментного методас применением диагностического набора для ИФА (IgE-Ат-ИФА) серии «Иммунотекс» (Ставрополь). В лунку с аллергенами, сорбированными на поверхности полистиролового планшета вносят по 90 мклрабочего промывающего раствора (РПР) и по 10 мкл анализируемых проб сыворотки крови. Инкубируют при температуре 37^0С в течение 1 часа, после промывают 3 раза РПР. Затем вносят во все лунки по 100 мкл рабочего раствора конъюгатамоноклональных антител к IgE и инкубируют при t^0С 37^0С в течение часа. Образовавшиеся иммунные комплексы выявляют ферментативной реакцией с H_2O_2 и раствором ТМБ. Результаты реакции оцениваются на спектрофотометре с длиной волны 450 нм.

Третий этап заключается в определении содержания инсулина в сыворотке крови, который определяют с помощью двух стадийного «сэндвич» варианта твердофазного иммуноферментного метода с применением диагностического набора для ИФА. На первом этапе в лунки с иммобилизованными моноклональными антителами (МКА) вносят исследуемые образцы по 25 мкл сыворотки крови. На втором этапе, связавшийся в лунках инсулин обрабатывают по 100 мкл конъюгатом МКА к инсулину. Образовавшиеся иммунные комплексы «МКА-инсулин-конъюгат» выявляют ферментативной реакцией с H_2O_2 и раствором ТМБ. Результаты реакции оцениваются на спектрофотометре с длиной волны 450 нм.

Четвертым этапом определяют IgE-инсулиновый индекс (IgE/I)для этого показатель уровня специфических IgE к инсулину делят на показатель концентрации самого инсулина, получают индекс отношения IgE/I=$\frac{\text{IgEинс}}{\textit{инсулин}}$ (IgE-инсулиновый индекс), полученный индекс отражает количество несвязанных с инсулином иммуноглобулинов Е. Чем меньше показатель этого отношения, тем больше степень нарушения углеводного обмена, в условиях нормальных показателей глюкозы и HbA1c.

Учёт результатов производят по шкале путём оценки состояния углеводного обмена по расчётному инсулиновому индексу IgE/I (таблица 5.10).

Таблица 5.10

IgEинс/инс индекс	**Оценка состояния**
Более 5,0	нормальный уровень углеводного обмена
4,0- 4,9	пограничная ситуация
3,0 – 3,9	при прогрессивном снижении индекса констатируем нарушение углеводного обмена, есть предрасположенность к сахарному диабету
2,1-2,9	имеет место выраженное нарушение углеводного обмена, скрытый диабет
Менее 2,0	нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет

Таким образом, нами разработан способ ранней диагностики нарушений углеводного обмена на основе определения специфического IgE к инсулину и уровня инсулина в их отношении (IgEинс/инс), что может быть полезно для:

1. выявления нарушения толерантности к глюкозе и раннего предиабета, когда гликемия натощак на уровне пограничных значений;

2. при латентном аутоиммунном диабете;

3. при недиагностированном сахарном диабете 2 типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ и обобщение современных источников литературы позволило выйти на качественно новый уровень понимания воспаления как универсального патологического процесса, лежащего в основе большого числа заболеваний, в том числе неинфекционной природы, среди которых особую актуальность приобретают заболевания, объединенные рамками метаболического синдрома (Беспалова и др., 2014).

Прямая связь выраженности основных клинико-лабораторных проявлений метаболического синдрома, а также предиабета и риска развития СД 2 типа с уровнем маркеров системного воспаления убедительно показана в ряде экспериментальных и клинических исследований (Маколкин, 2010). Необходимо отметить, что любой воспалительный процесс сопровождается окислительным стрессом, накоплением активных форм кислорода (АФК), прооксидантов, которые активируют иммунокомпетентные клетки, выделяющие иммуноглобулины, цитокины и формирующие цитокиновый шторм (Часовских и др., 2009).

В настоящее время появляются новые данные, свидетельствующие о необходимости изучения роли IgE как фактора регуляции гомеостаза в патогенезе соматических заболеваний. Уже известно, что уровень сывороточного IgE является маркером генетически обусловленного типа иммунной реактивности, который отражает вероятный баланс Th1/Th2 путей дифференциации Th0, ведущих к активации воспалительных и противовоспалительных путей, изменяющих клеточный метаболизм (Poep, 2003).

Эти факты свидетельствуют об участии естественного IgE в регуляции реакции воспаления. Можно предположить, что IgE, как регулятор воспалительных реакций, при триггерной индукции может усиливать или ослаблять локальные воспалительные процессы, тем самым усугубляя или

облегчая клинические симптомы заболеваний, в том числе СД (Jabara et al.,1993).

Сведения о биологической роли IgE в норме и при заболеваниях, не относящихся к аллергическим, находятся на стадии накопления фактов. Предполагают, что ключевая биологическая роль IgE заключается в поддержании локального иммунитета барьерных тканей и в осуществлении местного иммунологического надзора (Бережная и др., 1983).

Постановка проблемы изучения участия углеводных детерминант групп крови, как маркеров предрасположенности к формированию инсулинорезистентности может быть обоснована с позиции гипотезы об инсулиндепонирующей функции эритроцитов и участии эритроцитов в транспорте инсулина (Сундуляк и др., 1978).

Известно что, несмотря на то, что эритроциты не относят к классическим чувствительным к инсулину клеткам, на их плазматической мембране присутствуют рецепторы к этому гормону. Одна из функций рецепторов к инсулину, локализованных на поверхности эритроцитов, вероятно, заключается в доставке гормона к периферическим тканям. Однако существует возможность того, что в формировании фракции, связанного с эритроцитами инсулина, принимают гидрофобные взаимодействия. Однако, вероятна роль углеводных детерминант в белок-углеводных взаимодействиях с инсулином, так как последние выполняют роль информационных структур, запускающих передачу сигнала внутрь инсулинозависимых клеток, где так же отражается «углеводный код» организма, связанный с группой крови.

Таким образом, анализ уровня IgE на разных этапах нарушения углеводного обмена и изучения этой реактивности у представителей разных групп крови может быть полезно для разработки новых наиболее информативных методов диагностики предиабета, оптимизирующих контроль над формированием инсулинорезистентности и являющихся базой для разработки метаболически обоснованных методов коррекции воспаления.

Одна из задач работы - анализ риска развития диабета и выработки общего IgE в сыворотке крови у пациентов с различными показателями уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина в зависимости от углеводных детерминант групп крови человека (АВ0). Анализ контингента из 241 человека и статистическая обработка полученной информации позволила показать, что детерминанты В(III) группы крови имели наименьший коэффициент корреляции с риском возникновения СД2 (r=0,5).

Наблюдалась сильная прямая корреляционная зависимость (r=0,9) от углеводных детерминант 0(I) группы крови, представленных в данном случае фукозой и гликемией натощак (нарушение углеводного обмена). Наибольшая степень корреляции прослеживалась между А(II) группой крови - углеводные детерминанты, которой представлены фукозой и N-ацетилгалактозамином и возникновением диабета 1 типа (r=1,0). Углеводные детерминанты В(III) группы крови представлены фукозой и галактозой, при отсутствии N-ацетилD-галактозамина, которая не экранирует галактозу. Последняя, в свою очередь, может легко превращаться в глюкозу под действием как минимум трех ферментов человеческого организма, представленных галактокиназой, галактозо-1-фосфатом, уридилтрансферазой и УДФ-галактозо-4-эпимиразой.

При изучении уровня общего IgE у представителей разных групп крови, при разном уровне глюкозы и HbA1c, нами показано, что при СД2 (глюкоза более 8,0 ммоль/л) представители 0(I) и А(II) групп крови имели резко сниженные показатели общего IgE, что может объяснять предрасположенность их к возникновению диабета. IgE для 0(I) - 43,61±15,12 кМЕ/л и для А(II) группы крови - 86,2±42,61 кМЕ/л, при уровне глюкозе более 8,0 ммоль/л и HbA1c более 6,8%, что ниже в 4 раза, чем у представителей В(III)группы крови, у которых общий IgE при СД2 увеличивается в 2 раза относительно верхней границы нормы и составлял 209,65±52,5 кМЕ/л.

Как следует из ретроспективного анализа, формированию СД2 предшествует период нарушения толерантности к глюкозе. Уровень глюкозы натощак характеризуется от 6,0 до 7,0 ммоль/л, а HbA1c5,9-6,8%.

Нами отмечено, что в этот период, который можно охарактеризовать как предиабет, IgE реагирует подавлением воспалительной реакции, демонстрируя активный всплеск IgE у 0(I) и A(II) групп крови - 261,88±86,8 кМЕ/л и 209,19±103,57 кМЕ/л соответственно, в то время как у контрольной группы при нормальном уровне глюкозы - 100,0 кМЕ/л.

Вместе с тем у B(III) группы крови соблюдался относительный баланс общего IgE, то есть при нарушении толерантности, он повышался по отношению к контрольной группе, но незначительно (130 кМЕ/л), достигая своего пика - 209,65±52,2 кМЕ/л при развитии СД2, по-видимому, способствуя подавлению воспалительного процесса, в отличие от 0(I) и A(II) групп крови, где при СД2 наблюдалось падение IgE, что указывало на развитие воспаления.

Можно предположить, что всплеск общего IgE у людей с пограничным уровнем глюкозы 6,2-7,0 ммоль/л и HbA1c 5,9-6,8% в 0(I) и A(II) группе крови может быть предиктором возникновения СД2, а также отражать состояние механизмов компенсации при нарушении толерантности к глюкозе, что демонстрируется у B(III) группы крови, которая наименее подвержена возникновению диабета и имеет высокие цифры уровня общего IgE при развитии СД.

Ранее было показано, что гипергликемия приводит к активации продукции TNFα и IL23, что способствует развитию субклинического воспаления. Кроме того, вследствие инсулинорезистентности становится невозможным контроль инсулина над продукцией провоспалительных цитокинов в присутствии глюкозы. TNFα известен как цитокин, способный еще более усугублять инсулинорезистентность, таким образом, вероятно, способствуя формированию порочного круга и поддержанию воспалительного процесса при СД2 (Shoelson et al., 2006).

Известно, что TNFα является фактором Th1 воспалительного пути, который формируется при понижении уровня IgE. Подавление IgE происходит под влиянием IL-12, 18, IFNα, IL-8. IL-12 и IL-18 являются активаторами продукции IFNα. TNF, IFNγ и IFNα, ФНО относят к факторам воспаления, они антагонисты - IL4 - активатора секреции IgE (Hofstra et al., 1998).

Известно, что в норме действие индукторов дифференцировки наивных Th0 в направлении Th2 - аллергического пути доминирует над действием индукторов воспаления Th1. Кроме того, дифференцировка по направлению Th2, затрагивающего «аллергический» метаболизм является необратимой, тогда как клон Th1 может регрессировать в Th2, что свидетельствует о том, что процессы воспаления можно «переключить» на аллергические, противовоспалительные. Как известно, противовоспалительные реакции могут выполнять инсулиноподобную функцию, что может открывать новые пути терапии.

Запускать каскад переключения Th1 на Th2 может IL12, что связано с IFNγ (фактором) и с экспрессией IL-4 и IgE-противовоспалительного пути, ограничивающий синтез цитокинов воспаления, таких как - IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, TNFα, TNFγ, ФНОα, β и самого инсулина (Кетлинский, 2008; Hofstra et al., 1998).

Если вернуться к особенностям формирования нарушения толерантности к глюкозе у B(III) группы крови, то тенденция к повышению общего IgE начиналась уже с низких значений глюкозы (2,7±0,5 ммоль/л) и составляла нижнюю границу нормы общего IgE 103,2±64,1 кМЕ/л. У B(III) группы крови при повышении уровня глюкозы и HbA1c увеличивался уровень IgE. Повышение IgE не имело характер скачков при появлении гликемии натощак и при сахарном диабете, что, по всей вероятности, свидетельствует о механизмах компенсации, связанные с IgE-зависимой противовоспалительной реакцией у B(III) группы крови.

Наши данные сочетаются с данными полногеномного секвенирования (GWAS-полногеномный поиск ассоциаций), которые показали, что генетические варианты в локусе AB0 были связаны не только с риском развития диабета, но и с детерминантами группы крови, например у B(III) группы крови, у которой был более низкий риск возникновения диабета по сравнению с 0(I) группой крови (Qi et al., 2010; Barbalic et al., 2010; Meigs et al., 2004; Song et al., 2007; Melzer et al., 2008). Показано, что SNP в локусе AB0 сильно ассоциирован с маркерами воспаления (молекулами межклеточной адгезии и сывороточным фактором некроза опухоли ФНОα) (Melzer et al., 2008).

Здесь необходимо отметить, что генетические исследования всегда нуждаются в подтверждении фенотипических проявлений, которые могут меняться и не подтверждаться в результате внешних воздействий на организм.

Повышение уровня IgE (противовоспалительный эффект) у B(III) группы крови и понижение содержания общего IgE у 0(I) и A(II) групп крови (воспалительный эффект) при диабете (глюкоза >8 ммоль/л) косвенно свидетельствуют о реакции факторов воспаления ФНО, TNF, IFNα и IFNγ, как антагонистов IgE. Понижение уровня IgE при диабете и повышение уровня последних, усугубляет инсулинорезистентность у 0(I) и A(II) групп крови.

Период жизни, предшествующий диабету, характеризуется как нарушение толерантности к глюкозе или предиабет и может документироваться нормальным и незначительным повышением уровня глюкозы в крови натощак, отсутствием глюкозы в моче и не проявляться клинически. Поэтому анализ сдвигов уровня IgE на разных этапах нарушения углеводного обмена и изучение этой реактивности у представителей разных групп крови может быть полезно для разработки новых наиболее информативных методов диагностики предиабета, контроля над формированием инсулинорезистентности, а также лечь в основу разработки

метаболически обоснованных методов ее коррекции с учетом роли воспаления.

Результаты наших исследований показали, что у лиц с разными группами крови и уровнем глюкозы имеются индивидуальные реакции индукции специфического IgE к инсулину, что связано с выработкой самого инсулина.

Так, в контрольных группах уровень инсулина для 0(I) группы крови характеризовался наименьшим уровнем продукции - 4,6±1,7 мкЕ/мл. А(II) группа крови имела более высокие средние значения уровня инсулина в сыворотке крови - 7,3±3,3 мкЕ/мл. В(III) группа крови характеризовалась наибольшим уровнем инсулина - 10,7±2,2 мкЕ/мл.

По данным Колотьевой (Колотьева, 2012) - у пациентов с 0(I) группой крови, глюкоза является активно метаболизирующим соединением. При низком ее содержании наблюдается довольно низкий уровень инсулина, при этом описан довольно высокий уровень пирувата и лактата, что свидетельствует об активно протекающих процессах распада гликогена и гликолиза в условиях нижнего порога уровня глюкозы.

Однако, самый низкий уровень инсулина 0,85±,05 мкЕ/мл наблюдается при пониженном содержании глюкозы 2,7±0,5 ммоль/л, HbA1c - 4,0±0,30 % у В(III) группы крови, что свидетельствует об интенсификации в этот момент процессов катаболизма, превалирующих над процессами глюконеогенеза. Колотьевой (Колотьева, 2012) показано самое высокое содержание пирувата и лактата у В(III) группы крови и минимальное содержание кортизола.

Однако, в условиях нормального уровня глюкозы 4,9±0,2 ммоль/л, у В(III) группы крови в наших исследованиях мы наблюдали самый высокий уровень инсулина 10,7 мкЕ/мл, что отражает интенсивное потребление основного энергетического субстрата клетками В(III) группы крови в условиях стабильных концентраций глюкозы, в сравнении с другими группами крови и свидетельствующих о балансе катаболических и анаболических процессов.

Необходимо отметить, что в наших исследованиях уровень инсулина 10,86±7,5 мкЕ/мл наблюдался у А(II) группы крови при пониженной глюкозе 3,42±0,18 ммоль/л. Отмечено, (Колотьева, 2012) у А(II) группы крови высокое содержание кортизола, что может быть вызвано усиленным синтезом данных регуляторов антагонистов с целью поддержания пластических метаболических процессов, направленных на поддержание уровня глюкозы.

Таким образом, у разных групп крови мы наблюдаем различный уровень регуляции интенсивности углеводно-энергетического метаболизма при нормальном и пониженном уровне глюкозы.

У В(III) группы крови - низкий уровень глюкозы (2,7±0,5 ммоль/л) не индуцирует выработку инсулина (0,85±0,05 мкЕ/мл), а при глюкозе в норме (5,2 ммоль/л) наблюдается повышенный уровень инсулина (10,7 мкЕ/мл).

У А(II) группы крови - низкий уровень глюкозы (3,42±0,18 ммоль/л) стимулирует высокую продукцию инсулина (10,86±7,5 мкЕ/мл), как при глюкозе в норме у В(III) группы крови (10,7±2,2).

У 0(I) группы крови - при низком и нормальном уровне глюкозы (3,8-5,07 ммоль/л) наблюдается сдержанный уровень инсулина, но при низкой глюкозе инсулин более повышен (5,9±3,87 мкЕ/мл и 4,6±1,7 мкЕ/мл соответственно), как у А(II) группы крови.

При нарушении толерантности у А(II) группы крови наблюдается наибольшая продукция инсулина - 20,0±9,0 мкЕ/мл и наибольший IgE к инсулину -75,5±35,4 кЕ/л, что свидетельствует об усугубляющейся инсулинорезистентности, у 0(I) группы крови инсулин - 16,5±3,6 мкЕ/мл, IgE к инсулину 42,2±8,7 кЕ/л, что объясняет у этих групп крови предрасположенность к диабету, потому что у В(III) группы крови - при повышении глюкозы до 6,9 ммоль/л инсулин остается практически в пределах контрольной группы (12,3±3,7 мкЕ/мл по сравнению с 10,7±2,2 мкЕ/мл в контрольной группе), IgE к инсулину минимален (27,2±9,08 кЕ/л) по сравнению с 75,5±35,4 кЕ/л у А(II) и 42,2±8,7 кЕ/л у 0(I) групп крови.

Эти данные выдвигают предположение о роли IgE в регуляции углеводно-энергетического обмена клетки, что связано со спецификой ее углеводных детерминант.

В контрольных группах уровень специфического IgE к инсулину в норме распределился следующим образом: 0(I) группа крови – 49,94±16,09 кЕ/л - это самые низкие значения. У A(II) –в два раза выше 93,3±43,6 кЕ/л. B(III) –самый высокий уровень IgE специфического к инсулину – 113,0±56,0 кЕ/л.

Исходя из предположения о роли IgE к инсулину, как метаболического регулятора и учитывая, что IgE - это рецепторы В-лимфоцитов, а значит рецепторы к инсулину. Мы оценили отношение между уровнем продукции специфических IgE к инсулину и уровнем продукции инсулина (IgEинс/инс). Получены следующие показатели такого соотношения в контрольной группе: 0(I) группа крови - IgE к инсулину продуцируется в 10,9 раз больше, чем инсулина; для A(II) - в 12,8 раз; для B(III) - в 10,6 раз. Как мы видим отношение количества IgE к продукции инсулина, при глюкозе в норме практически одинаково независимо от углеводных детерминант групп крови, хотя отмечаются все же персонифицированные различия в количестве IgE и инсулина в зависимости от углеводных детерминант эритроцитов крови.

Так, в 0(I) группе крови, при понижении уровня глюкозы ниже 4 ммоль/л определялись самые высокие значения IgE к инсулину - 124,83±67,9 кЕ/л. Такие значения были характерны для A(II) и B(III) группы крови при уровне глюкозы в норме. Необходимо здесь отметить, что у B(III) группы крови при значениях глюкозы ниже 4 ммоль/л наблюдалась самая низкая индукция инсулина - 0,85±0,05 мкЕ/мл, а продукция IgE к инсулину составляла 67,9±13,1 кЕ/л, то есть повышалась в 80 раз, в отличие от 0(I) и A(II) групп крови.

Далее мы рассмотрели ситуацию, при которой формируется нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность - это подгруппа 2 - уровень глюкозы натощак 6,2-7,6 ммоль/л, HbA1c 5,9-6,9% у людей, у

которых не был поставлен диагноз сахарный диабет. Результаты показывают, что в соответствии с имеющимся представлением о повышении продукции инсулина при формирующемся диабете инсулин повышается только у 0(I) и A(II) групп крови в среднем в 3 раза, по отношению к контрольной группе, однако у B(III) группы крови инсулин практически в норме (контрольная группа 10,7±2,2 мкЕ/мл), при нарушении толерантности (12,3±3,7 мкЕ/мл), а IgE к инсулину - наименьший - 27,2±9,08 кЕ/л. Это в 5 раз ниже контрольной B(III) группы крови, а также ниже 0(I) и A(II), при нарушении толерантности в 3 и 2 раза соответственно.

Таким образом, можно отметить, что при нарушении толерантности к глюкозе у B(III) группы крови - уровень инсулина находится практически в норме, уровень общего IgE плавно повышается до 131,4±46,6 кМЕ/л, свидетельствуя об активации защиты от воспаления, а большее количество рецепторов к инсулину в виде роста иммуноглобулинов E, вероятно связаны с избытком инсулина, что надо полагать «держит» в пределах нормы инсулин, отражением этой ситуации являются резко пониженные цифры IgE к инсулину.

Воспаление, являющееся ведущим патогенетическим фактором многих заболеваний, вовлекается в инициирование инсулинорезистентности. Можно предположить, что как защитный механизм для противостояния углеводному голоданию индуцируется каскад, связанный с повышением IgE, который демонстрирует возможные механизмы защиты от воспаления.

Известно, что иммунные клетки зависят от аэробного гликолиза и от альтернативного пути окисления NADH. Одновременно эти клетки подавляют окислительный митохондриальный метаболизм, который оказывает противовоспалительное действие (Hotamisligil, 2006; O'Neil et al., 2013).

Провоспалительные сериновые протеинкиназы осуществляют фосфорилирование остатков серина IRS-1, что приводит к его неспособности передавать сигналы с рецептора инсулина, ингибируя действие инсулина. В

состоянии инсулинорезистентности способность стимулировать поглощение глюкозы с помощью инсулинзависимых GEHT нарушается, что требует более высокой концентрации внеклеточного инсулина, для поддержания нормального уровня циркулирующей глюкозы (Taskinen, 2001).

Можно предположить, что данный механизм у B(III) группы крови находится в состоянии компенсации, так как мы наблюдаем нормальные уровни инсулина, в ответ на повышение глюкозы, за счет альтернативных механизмов, осуществляться которые могут посредством IgE.

Следующей задачей нашей работы был анализ цифр, характеризующих отношение уровня IgE к инсулину/ к самому инсулину (IgEинс/инс), при нарушении толерантности и при сахарном диабете. Напомним, что в контрольной группе IgEинс/инс в среднем было 10-12 и не зависело от принадлежности к группе крови. Мы обратили внимание на то, что в подгруппе 2 (нарушение толерантности) инсулин вырабатывается в 3 раза меньше, а при СД2, индекс до 1,5.

Ранние нарушения углеводного обмена, которые не соответствуют критериям необходимым для диагностики сахарного диабета, являются трудно распознаваемыми (Недогода и др., 2018). Прогностически не выявленный предиабет, включая латентный аутоиммунный диабет (LADA) (Саприна и др., 2014), растянутый во времени, приводит к развитию сахарного диабета 2 типа и инсулинорезистентности, в основе которого лежит гиперинсулинемия. Таким образом, формирование диагностических принципов, связанных с выявлением нарушения углеводного обмена на ранних стадиях является актуальным и может определять характер будущих осложнений (Саприна и др., 2011). Очевидно, что сбой в работе рецепторного аппарата приводит к искажению передачи сигнала в клетку, в результате нарушается каскад реакций фосфорилирования, в котором принимают участие иммуноглобулины и цитокины (Данилова и др., 2020), что запускает цепь патобиохимических сдвигов.

Изменение уровня инсулина и IgE к инсулину может быть связано с нарушением передачи сигнала в клетку и обозначать ранние признаки нарушения углеводного обмена, которые путем "мягкой" коррекции могут предотвратить развитие диабета.

Показано, что индексы соотношения между метаболитами являются эффективными показателями при диагностике и контроле лечения (Ройтберг и др., 2014).

В практике клинико-диагностических исследований количественное определение специфических IgE позволяет оценить взаимосвязь между уровнем антител к инсулину и клиническими проявлениями аллергии. Однако, физиологические уровни IgE к эндогенному инсулину не были ранее изучены. При взаимодействии иммуноглобулина Е со специфическим для него аллергеном, в данном случае инсулином, образуется комплекс (IgE-инсулин), что сопровождается изменениями IgE и инсулина, поступлением ионов Са в клетку-мишень, перестройкой в ней биохимических процессов, активацией ПОЛ, выбросом гистамина и других веществ из тучных клеток, базофилов и эозинофилов, на мембране которых фиксированы IgE, которые могут сами работать как рецепторные структуры.

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 инсулинорезистентности. Считают, что идентификация антител к этим рецепторам позволит объяснить механизмы формирования резистентности к инсулину, что в свою очередь обеспечит совершенствование прогностического и диагностического процессов.

Таким образом, определение индекса IgEинс/инс может быть полезно при уточнении тяжести нарушения углеводного обмена и для оценки компенсации при лечении инсулинорезистентности.

Полученные данные позволяют выдвинуть 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 4 ммоль/л у 0(I) и B(III) групп крови приводит к наибольшим значениям IgE к инсулину.

Нами впервые установлено, что индекс отношения IgEинс/инс адекватно отражает состояние углеводного обмена. У здоровых людей он больше 11, у людей с глюкозой выше 6,1 ммоль/л - составляет 2-3, а у диабетиков в среднем 1,5, независимо от детерминированности групп крови.

B(III) группа крови наименее предрасположена к возникновению сахарного диабета. Она демонстрирует специфические реакции при повышении глюкозы, в отличие от других групп крови и показывает развитие противовоспалительного пути в ответ на повышение глюкозы.

В норме осуществляется экспрессия противовоспалительного цитокина IL-4, и как следует из наших данных, повышение IgE, который должен ограничивать синтез провоспалительных цитокинов, усиливающих продукцию IFNγ и TNFα.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена сильная прямая корреляционная связь между 0(I) группой крови (r=0,9) и гликемией натощак (нарушение углеводного обмена). Наибольшая степень корреляции прослеживается между A(II) группой крови и возникновением сахарного диабета 1 типа (r=1,0). Наименьший процент СД1 и СД2 наблюдается у пациентов, имеющих B(III) и AB(IV) группы крови.

2. При уровне глюкозы в норме значения общего IgE практически одинаковы для всех групп крови (Xср общего IgE=102 кМЕ/л).

3. У 0(I) и A(II) групп крови максимальный всплеск общего IgE наблюдается при предиабете (261,88 кМЕ/л и 209,19 кМЕ/л соответственно) и резко падает при СД2 – у 0(I) группы крови 43,61 кМЕ/л и у A(II) – 86,2 кМЕ/л, что указывает на формирование провоспалительной реакции.

4. У людей с B(III) и AB(IV) группой крови повышение уровня глюкозы сопровождается увеличением уровня общего IgE. При СД2 у B(III) и AB(IV) общий IgE в 5 раз выше, чем у 0(I) и A(II) групп крови, что может указывать на «аллергический» путь, связанный с противовоспалительным каскадом.

5. При нормальных показателях уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина у B(III) регистрируются наибольшие значения инсулина и IgE к инсулину (инсулин 10,7 мкЕ/мл; IgEинс 113,0 кЕ/л), чем 0(I) и A(II) группы крови.

6. При предиабете выработка инсулина у 0(I) и A(II) групп крови повышается в 3 раза по сравнению с контрольной группой, в то время как у B(III) группы крови инсулин остается на уровне контрольной группы, однако значение IgE к инсулину становится в 5 раз ниже контроля.

7. Отношение IgEинс/инс отражает степень нарушения углеводного обмена, может иметь прогностическое значение при уточнении выраженности нарушения углеводного обмена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные проблемы биохимии и бионанотехнологии: Сб. трудов II Международной Интернет-конференции. - Казань: Казанский университет, 2011. – 354 с.

2. Аракелова Э.А. Сравнительное определение уровней терминального комплекса комплемента при ишемическом инсульте, отягощенном и не отягощенном сахарным диабетом / Э.А. Аракелова, А.А. Аракелян, А.С. Бояджян, Г.В. Цаканова, С.А. Акопян, Б.П. Морган, Г.С. Григорян // Иммунология. - 2010. - Т. 31, № 6. - С. 315-318.

3. Антонюк М.В. Принципы липотропной немедикаментозной терапии привторичных дислипидемиях / М.В. Антонюк, Т.П. Новгородцев, Н.С. Журавская // Здоровье. Медицинская этиология. Наука. - 2006. - № 25(1). - С. 34-37.

4. Байбурина Г.Г. Иммунологические маркеры сахарного диабета при различных клинических типах заболевания / Г.Г. Байбурина// Медицинская иммунология. – 2011. - Т. 13, №6. – С. 623-626.

5. Балаболкин М.И. Состояние и перспективы борьбы с сахарным диабетом / М.И. Балаболкин// Проблемы эндокринологии. - 1997. - № 3. - С. 3-12.

6. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа / Сахарный диабет // М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова. - 2001. - №1. - С. 28-36.

7. Васильев Ю. В. Патогенетические аспекты Helicobacterpylori / Ю. В. Васильев, В.С. Беляева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2006. - № 1.- С.28-36.

8. Гильмиярова Ф.Н. Клеточный состав и метаболический профиль крови по системе АВ0: распределение по группам, сравнительная характеристика 2019 / Ф.Н.Гильмиярова, О.А. Гусякова, В. И. Кузьмичева, А.

А. Ерещенко, Т. В. Васильева и др. // Сибирское медицинское обозрение. - 2019. - №3 (117). - С. 24-33. DOI: 10.20333/2500136-2019-3-24-33.

9. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль / И.С. Гущин. - М.:Фармарус-Принт, 1998. - 252 с.

10. Бережная Н.М. Биологическая роль IgE / Н.М.Бережная, С.И.Ялкут. - Киев: Наукова думка, 1983. - 136 с.

11. Беспалова И.Д. Субпопуляции и метаболическая активность мононуклеаров крови при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Ю.А. Медянцев, Д.С. Афанасьева // Медицинская иммунология. - 2014.- Т.16, № 4.- С.345-352.

12. Гайдук И.М. Изменение иммунологических показателей при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии у детей с поллинозом / И.М. Гайдук, Д.С. Коростовцев, Н.Л. Шапорова, Д.В. Брейкин, О.В. Трусова, И.А. Камаева// Медицинская иммунология. - 2013. - Т. 15, № 1. - С. 51-54.

13. Галенок В.А. Иммуномодулирующая терапия при инсулинзависимом сахарном диабете: проблемы и новые перспективы / В.А. Галенок, Е.А. Жук // Тер.архив. - 1995. - № 12. - С. 80-84.

14. Галенок В.А. К характеристике моноцитов периферической крови у больных с сахарным диабетом / В.А. Галенок, Е.А. Жук // Тер.архив. - 1997.-№2.-С. 59-62.

15. Гармонов С.Ю. Аналитические методы исследования генетического полиморфизма организма человека / С.Ю. Гармонов, М.И. Евгеньев, И.Е. Зыкова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2004. - №1. - С.3.

16. Гергесова Е.Е. Группы крови, агрегация тромбоцитов и лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия / Е.Е. Гергесова // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2009. - №3(39). - С. 37-42.

17. Гильмиярова Ф.Н. Содержание унифицированных метаболитов и тиреоидных гормонов в крови и ротовой жидкости детей с минимальной

дисфункцией мозга / Ф.Н. Гильмиярова, Ю.В. Первова, В.М. Радомская, Н.И. Гергель, С.В. Тарасова // Биомедицинская химия. - 2004. - Т. 50, № 2. - С. 204-210.

18. Гильмиярова Ф. Н. Антигены АВ0 системы /Ф. Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, Е.А. Шахнович, Е.А. Рыскина, Н.А. Колотьева, Н.С. Нефедова, А.А, Чудинова// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2013. - № 8. - С. 21-28.

19. Группы крови: биологическая вариабельность клеточного состава и метаболизма в норме и патологии / Ф.Н.Гильмиярова, В.М.Радомская, Н.И.Гергель и [и др.]. - М.: Монография, 2007. - 490 с.

20. Гильмиярова Ф.Н. Метаболический профиль 0(I) - АВ(IV) групп крови / Ф.Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, Е.А. Шахнович, Н.С. Нефедова, Н.А. Колотоьева, Е.А. Рыскина, А.А. Епифанова // Медицинский альманах. - 2012. - №1(20). - С. 174-178.

21. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер с англ. / С. Гланц. - М: Практика, 1998. - 459 с.

22. Гостеева Н.С. Анализ ассоциаций с группами крови новообразований репродуктивной системы у женщин Тульской области: дис. ... канд. биол наук: 03.00.15 / Гостеева Наталия Сергеевна. - Москва, 2006. - 154 с.

23. Гребенщиков Л.В.Значение групповой принадлежности крови в диагностике наиболее распространенных ЛОР-заболеваний: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 /Гребенщиков Леонид Вениаминович . - СПб., 2001. - 26 с.

24. Громнацкий Н.И. Тромбоцитарный гемостаз у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом / Н.И. Громнацкий, И.Н. Медведев // Международный медицинский журнал. - 2002. - №5. - С. 413-415.

25. Гусякова О.А. Характеристика молекулярных признаков, ассоциированных с групповой принадлежностью крови в показателях

метаболизма и клеточного состава крови в норме и патологии:автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.46 / Гусякова Оксана Анатольевна. - Самара, 2009. - 54 с.

26. Данилова Л.А., Вольхина И.В., Батоцыренова Е.Г. Биохимия: учебник для вузов / Л.А. Данилова, И.В. Вольхина, Е.Г. Батоцыренова - Санкт-Петербург: СпецЛит, 2020. - 333 с.

27. Дедов, И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет.- 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112.

28. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. Сахарный диабет [Internet]. 2019; 22(1S). doi: 10.14341/DM221S1.

29. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений водноэлектролитного обмена / В.В. Долгов, В.Л. Эмануэль - М.: РМАПО, 1997.- 56 с.

30. Донсков С.И. Группы крови в биологии человека - факты и предположения / С.И. Донсков //Гематология и трансфузиология. - 2001. - Т. 46, №5. - С.32-33.

31. Дранник Г.Н. Генетические системы крови человека и болезни / Г.Н. Дранник, Г.М. Дизик. - Киев: Здоровья, 1990. - 198 с.

32. Железникова Г.Ф. Иммуноглобулин Е: Биологическая роль при инфекционных заболеваниях / Г.Ф. Железникова // Медицинская иммунология. - 2002. -№4(4-5). - С. 515-534.

33. Железникова Г.Ф. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом / Г.Ф. Железникова, Л.И. Васякина, Н.Е. Монахова, М.А. Павленко, Е.В. Новожилова, Н.А. Попова, О.В. Родионова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2000.- № 4. -С. 87-94.

34. Желтиков А.А. Экологическое состояние и заболеваемость населения Тульской области / А.А. Желтиков. - М.; Тула: ТГПУ им. Л.Н. Толстого, 1999. - 91 с.

35. Зубаткина О.В. Значимость уровня лептина при оценке состояния адаптивного иммунитета / О.В. Зубаткина, Л.К. Добродеева, А.А. Попов // Экологическая физиология. - 2015. - №12. - С.16-20.

36. Medlinks.ru [Электронный ресурс]. - Режим доступа:http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61977 [23.12.2014].

37. Иткес и др. Гистологическая наука в России в начале XXI века: итоги, задачи, перспективы: Тез.докл. Всерос. Конф. / Иткес. - М.: Изд-во РУДН, 2003. - С. 31-33

38. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учеб.пособие / А.А. Кишкун. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 976 с.

39. Кендыш И.И. Регуляция углеводного обмена / И.И. Кендыш. - М.: Медицина, 1985. - 272 с.

40. Кетлинский С.А.Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. - СПб.: Фолиант, 2008. - 552 с.

41. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Москва; 2019.

42. Ковальчук Л.В. Антигенные маркеры клеток иммунной системы человека. CD (ClusterDifferentiation) система / Л.В. Ковальчук. - М.: РГМУ МЗ И СР РФ, 2005. - 82 с.

43. Кологривова И.В. Влияние глюкозы и инсулина на секрецию цитокинов мононуклеарами периферической крови invitro / И.В. Кологривова, Т.Е. Суслова, О.А. Кошельская, И.В. Винницкая, О.А.Трубачева // Иммунопатология и клиническая иммунология. – 2013. – Т. 5. – С. 267-270.

44. Колотьева Н.А. Малые молекулы в изучении особенностей белок-белковых взаимодействий: дис. … канд. мед.наук: 03.01.04 / Колотьева Наталия Александровна. - М., 2012. - 156 с.

45. Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М. В. Классификация сахарного диабета. ВОЗ 2019 г. Что нового? / И.В. Кононенко, О.М. Смирнова, А.Ю. Майоров, М. В. Шестакова //Сахарный диабет. - 2020. - Т. 23. - №4. - С. 329-339.

46. Крекова Ю.В. Изменение функционального состояния иммунной системы у больных различными типами сахарного диабета: дис. … канд. мед. наук: 14.00.03 / Крекова Юлия Валентиновна.-Санкт-Петербург,2002. - 122 с.

47. Мазовецкий А.Г. Сахарный диабет / А.Г. Мазовецкий, В.К. Беликов. - М.: Медицина, 1987. -288 с.

48. Маколкин В.И. Метаболический синдром / В.И. Маколкин. - М.: Медицинское информационной агенство, 2010. - 144 с.

49. Малюков С.А. Цитохимический способ прогнозирования сахарного диабета / С.А. Малюков // Вестник новых медицинских технологий. - 1998. -№3.- С. 47-48.

50. Медуницин Н.В. Цитокины и аллергия / Н.В. Медуницин // Иммунология. - 1999. - №5. - С. 5-9.

51. Назаренко Г.И. Управление качеством лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. - М.: Медицина, 2002. - 360 с.

52. Недогода С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Попова Е. А. Преддиабет: основные причины, симптомы, профилактика и лечение / С. В.Недогода, И. Н.Барыкина, А. С.Саласюк, В. О.Смирнова, Е. А. Попова // Лекарственный вестник– 2018. -Т.12. - №2(70). - С. 3-13.

53. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера: в 3 т. Т.2: Биоэнергетика и метаболизм / Д.Нельсон,М. Кокс. - М.: Лаборатория знаний, 2017. - 636 с.

54. Новицкий В.В. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма:

контуры проблемы / В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Е.А. Стеновая, Т.С. Федорова, Е.Б. Кравец, В.В. Иванов, Т.В. Жаворонок., Н.Ю. Часовских, О.М. Чудакова, Н.В. Бутусова, Н.М. Яковлева // Бюллетень сибирской медицины. - 2006. - Т. 5, №2. - С. 62-69.

55. Нуретдинова С.Р. Метаболические особенности биологических жидкостей организма в связи с различной групповой принадлежностью крови: дисс. ... канд.мед. наук: 14.00.46 / Нуретдинова Светлана Растямовна. - Самара, 2007. - 202 с.

56. Оловникова Н.И. Антигены эритроцитов человека / Н.И. Оловникова, Т.Л. Николаева // Гематология и трансфузиология. - 2001. - Т. 46, №5. - С. 37-44.

57. Оспельникова Т.П. Применение индукторов интерферона вкомплексной терапии больных аллергическими заболеваниями / Т.П. Оспельникова, Н.В. Лизогуб, Г.Л. Осипова // Медицинская иммунология. - 2009. - Т.11, № 4-5. - С. 354-355.

58. Пат. 2695073 Российская Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01). Способ ранней диагностики нарушения углеводного обмена / Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович Н.Р., Криволапова Э.Г., Ромашенко А.В.Заявитель и патентообладатель Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И., Криволапова Э.Г., Ромашенко А.В. - № 2018121386/04; заявл. 08.06.2018; опубл. 19.07.2019, Бюл.№20)

59. Потемкин В.В. Эндокринология: Учебник для студентов медицинских вузов / В.В. Потемкин. - М.: Медицина, 1999. – 638 с.

60. Прокоп О. Группы крови человека / О. Прокоп, В. Гелер. - М.: Медицина, 1991. - 512 с.

61. Роер В.О. Роль Т-клеток в патогенезе сахарного диабета 1 типа: от причин до лечения / В.О. Роер// Диабетология. - 2003. – Т. 46. – С. 305 – 321.

62. Ройтберг Г.Е. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике / Г.Е.

Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.О. Шархун [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - Т. 10, №3. - С. 264-274. [Roytberg G.E., Dorosh J.V., Sharkhun O.O., et al. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2014;10(3): 264-274. (In Russ.)] https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274].

63. Саприна Т.В. Роль Th1/Th2 дисбаланса иммунного ответа в детерминации клинических особенностей аутоиммунного сахарного диабета взрослых / Т.В. Саприна, Ф.Э. Лазаренко, Т.С. Прохоренко, Н.В. Рязанцева, И.Н. Ворожцова // Сахарный диабет. - 2011. - Т.2. - С.12-17.

64. Саприна Т.В. Взаимосвязь иммунологических и метаболических факторов в развитии и прогрессировании микроангиопатий при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA) / / Т.В. Саприна, Т.С. Прохоренко, Ф.Э. Лазаренко, И.Н. Ворожцова, Н.В. Рязанцева, // Бюллетень Сибирской медицины. - 2014. - Т.13. - №1. - С. 73-78.

65. Сахаров Р.С. Частота групп крови АВ0, выраженность групповых антигенов и изогемагглютининов у арабов Сирии / Р.С. Сахаров, Х.К. Нофаль // Судебно-медицинская экспертиза. - 1996. - №2. - С.34-36.

66. Северин Е.С. Биологическая химия / Е.С. Северин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 624 с.

67. Селезнева И. А. Система АВ0-групп крови и заболеваемость / И. А. Селезнева, Ф.Н. Гильмиярова, О.А. Гусякова, Н.А. Колотьева, А.М. Чаулин, В.И. Потехина // Европейский журнал естественной истории. - 2017. - №1. - 14-21.

68. Слесарев В.И. Химия. Основы химии живого: учеб. [для вузов] / В.И. Слесарев. - Санкт-Петербург: Хим.издат, 2007. - 784 с.

69. Сундуляк Л.И. Иммунофлюоресцентный метод выявления инсулина в эритроцитах / Л.И. Сундуляк, В.Г. Ковалев // Проблемы эндокринологии. - 1978. - Т. 24, № 5. - С.77-78.

70. Телесманич Н.Р. Характеристика адгезивной активности холерных вибрионов на эритроцитах млекопитающих для выбора дополнительного ориентировочного теста их эпидемической значимости / Н.Р. Телесманич, А.В. Колякина, Ю.М. Ломов, Е.А. Меньшикова, А.В. Миронова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2008. -№7. -С. 45-48.

71. Телесманич Н.Р. 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) / Н.Р. Телесманич, М.А. Коновальчик, З.И. Микашинович // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, №8. – С. 476-481.

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

73. Телесманич Н.Р. Особенности IgE-поликлонального ответа при нарушениях углеводного обмена в зависимости от антигенов группы крови / Н.Р. Телесманич, М.А. Коновальчик, З.И. Микашинович, Э.Г. Криволапова // Медицинская иммунология. - 2017. - Т. 19, № 6. - С. 789-796.

74. Телесманич Н.Р. Лектины холерных вибрионов как основные факторы патогенности и персистенции (биотехнологические аспекты использования) / Н.Р. Телесманич, Ю.М.Ломов// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2012. - № 2. - С.93-99.

75. 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 гастроэнтероглогия. - 2018. - №3(151). - С. 64-70

76. Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И. Информативность изменений уровня IgE к инсулину при нарушениях углеводного обмена // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. - 2021. - Т. 7 (73). - №4.

77. Уразмамбетов Р. Н. Состояние сердечно-сосудистой системы и показатели крови у практически здоровых людей и больных ишемической болезнью сердца с различными фенотипами системы группы крови Lewis: автореф. дис. ...канд. мед.наук: 14.00.06 / Уразмамбетов Рифхат Николаевич. - Саратов, 2002. - 25 с.

78. Федичева Н.А. Особенности цитокинового баланса и концентрации иммуноглобулина Е у больных хроническим нефритом в зависимости от результатов проведенного лечения / Н.А. Федичева, А.С. Багдасарьян, Р.А. Ханферян, Л.В. Горбов // Медицинская иммунология. - 2010. -Т. 12, № 4-5. - С. 343-348.

79. Фрейдин М.Б. Геномные основы подверженности инфекционным заболеваниям / М.Б. Фрейдин, И.А. Гончарова, А.А. Рудко // Молекулярная медицина. - 2006. - №3. - С. 39-42.

80. Хаитов Р.М. Система маркерных антигенов CD / Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 280 с.

81. Хаитов Р.М.Иммуногенетика сахарного диабета 1 типа / Р.М. Хаитов, Л.П. Алексеев, И.И. Дедов, М.Н. Болдырева, М.В. Шестакова, Д.Ю. Трофимов, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова // Иммунология. - 2008. - Т. 29, №4. - С. 233-237.

82. Часовских Н.Ю. Состояние системы МАР-киназ INK и Р-38 в мононуклеарныхлейкоцитах крови при воспалении / Н.Ю. Часовских, Н.В. Рязанцева, Е.В. Кайгородова, О.Е. Чечина, Е.П.Соколович, В.В. Новицкий // Медицинская иммунология. - 2009. - Т. 11, №6. - С.515-522.

83. Четина Е.В. Сахарный диабет 2 типа при остеоартрите: существует ли связь метаболических нарушений с деструкцией суставов и

болевым синдромом? / Е.В. Четина, Г.А. Маркова, Е.П. Шарапова // Биомедицинская химия. – 2019. – Т.65. – вып.6. – С. 441-456.

84. Щербаченко И.М. Модифицированные окислением эритроциты как экспериментальная модель для оценки активности антиоксидантов: дис. ... канд.биол. наук: 03.00.04 / Щербаченко Ирина Михайловна - М., 2008. - 109 С.

85. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 / A. J. Garber [et al.] // J. Endocr. Pract. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 327–336

86. Altin J., Shen C, Liston A. Understanding the genetic regulation of IgE production. Blood Rev. 2010 Jul-Sep; 24(4-5): 163-9. doi: 10.1016/j.blre.2010.06.002. Epub 2010 Jul 15.

87. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. -1997,- Vol. 20.- P. 1183-1197.

88. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*.2019;42(Supplement 1):S13–S28. doi: 10.2337/dc19-S002

89. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019; 42 (Supplement 1):S34–S45. doi: 10.2337/dc19-S004

90. Amundadottir L. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer / L. Amundadottir, P. Kraft, R.Z. Stolzenberg-Solomon, C.S. Fuchs, G.M. Petersen, A.A. Arslan, H.B. Bueno-de-Mesquita, M. Gross, K. Helzlsouer, E.J. Jacobs, A. LaCroix., W. Zheng, D. Albanes, W. Bamletet al. // Nat Genet. - 2009. Vol. 41, № 9. - P. 986–990.

91. Arias M. The mechanisms controlling activation of naive B cells, their proliferation, Ag receptor affinity maturation, isotype switching, and their fate as memory or plasma cells is not fully elucidated / M. Arias, J. Rey Nores, N. Vita, F.

Stelter, L. Borysiewicz, P. Ferrara, M. Labeta // J. Immunol. - 2000. - Vol. 164. -P. 3480-6.

92. Andersen Y.M. Adult atopic dermatitis and the risk of type 2 diabetes / Y.M. Andersen, A. Egeberg, G. Gislason, L. Skov, F. K. Knop, J. P. Thessen // The Journak of allergy and clinical immunology. - 2017. - Vol. 139. - p. 1057–1059.

93. Basta G. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes / G. Basta, A.M. Schmidt, R. De Caterin //Cardiovascular Research. - 2004. - Vol. 63. - P. 582-592.

94. Bener A. The distribution of the ABO blood groups among diabetes mellitus patients in Qatar / Bener A., Yousafzai M.T. //Niger J Clin Pract. - 2014. - Vol. 17, № 5. - P. 565-8.

95. Barbalic M. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels / M. Barbalic, J. Dupuis, A. Dehghan, J.C. Bis, R.C. Hoogeveen, R.B. Schnabel, V. Nambi, M. Bretler, N.L. Smith, A. Peters, et al. // Hum Mol Genet. - 2010. - Vol. 19, № 9. - P. 1863–72.

96. Ben Q. Pancreatic cancer incidence and outcome in relation to ABO blood groups among Han Chinese patients: a case-control study / Q. Ben, K. Wang, Y. Yuan, Z. Li // Int J Cancer. - 2011 - Vol. 128, № 5. - P. 1179–1186.

97. Betteridge D.J. Lipid control in patients with diabetes mellitus / D.J. Betteridge // Nature Reviews Cardiology. - 2011. - Vol. 8. - P. 278-290.

98. Bogh K L. IgE versus IgG4 epitopes of the peanut allergen Ara h 1 in patients with severe allergy / K.L. Bogh, H. Nielsen, T. Eiweqqer, C.B. Madsen, E.N. Mills, N.M. Rigby // Mol. Immunol. - 2014. - Vol. 58, № 2. - P. 169-176.

99. Bradley B.J. CD8 T cells are not required for islet destruction induced by a CD4+ islet-specific T-cell clone / B.J. Bradley, K. Haskins, F.G. La Rosa et al.// Diabetes. - 1992. -Vol. 41. - P. 1603-1608.

100. Kelly B.T. IgE, what is it good for?/ Brian T. Kelly, Mitchell H. Grayson// Ann Allergy Asthma Immunol.- 2016. - Vol. 116, № 3. - P. 183–187.

101. Caygill C.P. Barrett's, blood groups and progression to oesophageal cancer: is nitric oxide the link? / C.P. Caygill, C. Royston, A. Charlett, C.M. Wall, P.A. Gatenby, J.R. Ramus, A. Watson, M. Winslet, C.S. Hourigan, K. Dev Bardhan // Eur J Gastroenterol Hepatol. - 2011. - Vol. 23, № 9. - P. 801–806.

102. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey G.J., CerielloA., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Jüni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Östgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferović P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. – 2020. – Vol. 25, №4:3839.https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3839

103. Coombs R.R.A. The classification of allergic reactions underlying disease / R.R.A. Coombs, P.G.H. Gell // Clinical Aspects of Immunology.-1963. - P. 317-337.

104. Cook D.L. B-cell function and insulin secretion / D.L. Cook, G.J. Taborsky // In Diabetes Mellitus. - 1997. - № 5. - P. 49-73.

105. Cordon-Cardo C. Blood group-related antigens in human kidney: Modulation of Lewis determinants in renal cell carcinoma / C. Cordon-Cardo, V.E. Reuter, C.L. Finstad et al. // Cancer Res. - 1989. - 49, № 1. P. 212–18.

106. D'Adamo P. G. Eat right 4 your type (The individualized diet Solution to Stayng Healthy, living longer and Achieving your ideal weight / D'Adamo P. G., Whitney C.- New York: C.P. Putnam's Sons, 2002. - 416 p.

107. Dedkova A.A. Faktory vospaleniya i markery povrezhdeniya miokarda pri fibrillyatsii predserdiy [Factors of inflammation and myocardial injury during atrial fibrillation] / A.A. Dedkova, T.E. Suslova, I.V. Kologrivova, R.E. Batalov, I.V. Antonchenko, S.V. Popov //Vestnikaritmologii – Bulletin of Arrhythmology. - 2010. - № 60. - P. 49-53.

108. Dedov I. I. Standards of specialized diabetes care / Dedov I.I., Shestakova M.V. et al. // Diabetes mellitus. – 2019. – Vol. 22. - № 1S1. - P. doi.org/10.14341/DM221S1.

109. Derya U, Gelincik A, Elitok A, et.al. Impact of high serum IgE leveks oh the risk of atherosclerosis in humans. AsiaPacAllergy, 2017. – Vol.7(2). – P. 74-81

110. Donath M.Y. Type 2 diabetes as an inflanematory disease / M.Y. Donath, S.E. Shoelson // Natur Rev. Immunol. - 2011. - Vol. 11. - P. 98-107.

111. Ehigiator H. Extract of Nippostrongylusbrasiliensis stimulates polyclonal type-2 immunoglobulin response by inducing de novo class switch / H. Ehigiator, A. Stadnyk, T. Lee // Infect. Immunol. - 2000. - Vol. 68. - P. 4913-22.

112. Fagherazzi G.ABO and Rhesus blood groups and risk of type 2 diabetes: evidence from the large E3N cohort study / G. Fagherazzi, G. Gusto, F. Clavel-Chapelon, B. Balkau, F. Bonnet // Diabetologia. - 2015. - Vol. 58, № 3. - P. 519-22.

113. Feuring M. Impact of AB0 blood groups on tirofiban mediated inhibition of platelet function / M. Feuring, O. Harenberg, A. Peiter et. al. // Platelets. - 2005. - №7. - P. 430-434.

114. Franchini M. ABO blood group and von Willebrand factor: Biological implications / M. Franchini, S. Crestani, F. Frattini, et al. // Clin. Chem. Lab. Med. - 2014. - Vol. 52, № 9. - P.1273–76.

115. Franchini M. von Willebrand factor and cancer: A renewed interest / M. Franchini, F. Frattini, S. Crestani, et al. // Thromb Res. - 2013. - Vol. 131, № 4. - P. 290–92.

116. Fick RB Jr.Immunotherapy approach to allergic disease / RB Jr. Fick, J.A. Fox, P.M. Jardieu//Immunopharmacology. - 2000. - Vol. 48, № 3. - P. 307-10.

117. Furukava S. Increased expression of CD23 on peripheral blood B cells and macrophages (monocytes) during acute infectious mononucleosis / S. Furukava, T. Motonashi, T. Mafsubari et al. // J.Infect.Dis. - 1992 - Vol. 166. - P. 691-692.

118. Gusareva E.S. Genetic regulation of immunoglobulin E level in different pathological states: integration of mouse and human genetics / E.S.

Gusareva, I. Kurey, I. Grekov, M. Lipoldová //Biol Rev CambPhilos Soc. - 2014. - Vol. 89, №2. - P. 375-405.

119. Galvão V.R. Carboplatin-allergic patients undergoing desensitization: Prevalence and impact of the BRCA 1/2 mutation / E.S. Gusareva, I. Kurey, I. Grekov, M. Lipoldová// J. Allergy Clin. Immunol. Pract. - 2016. - Vol. 5. - P. 816–818.

120. Gao P. Serum total IgE levels and CD14 on chromosome 5q31 / P. Gao, X. Mao, M. Baldini, M. Roberts, C. Adra, T. Shirakawa, P. Holt, F. Matinez, J. Hopkin // Clin. Genet. - 1999. - Vol. 56. - P. 164-165.

121. Garcea G. Role of inflammation in pancreatic carcinogenesis and the implications for future therapy / G. Garcea, A.R. Dennison, W.P. Steward, D.P. Berry // Pancreatology. - 2005. - Vol. 5. - P. 514–529.

122. Garratty G. Blood groups and disease: A historical perspective / G. Garratty // Transfus Med Rev. - 2000. - Vol. 14, № 4. - P. 291–301.

123. Greer J.B. Significant association between ABO blood group and pancreatic cancer / J.B. Greer, M.H. Yazer, J.S. Raval, et al. // World J Gastroenterol. - 2010. - Vol. 16, № 44. - P. 5588–91.

124. Grivennikov S.I. Immunity, inflammation, and cancer / J.B. Greer, M.H. Yazer, J.S. Raval, et al. // Cell. - 2010. - Vol. 140, № 6. - P. 883–99.

125. Garvey W.. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease / W. Garvey, A. Garber, J. Mechanick, et al. // EndocrPract. - 2014. -№ 20. - P. 977-989.

126. Godwin L., Crane, J. Biochemistry IgE. StatPearls Publishing, 2020.

127. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders / G. Hotamisligil // Nature. - 2006. - Vol. 444. - P. 860-867.

128. Hakomori S. Aberrant glycosylation in tumors and tumor-associated carbohydrate antigens / S. Hakomori // Adv Cancer Res. - 1989. - Vol. 52. - P. 257–331.

129. Hakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: Their changes associated with human cancer / S. Hakomori // BiochimBiophys Acta. - 1999. - Vol. 1473, № 1. - P. 247–66.

130. Hakomori S. Tumor-associated carbohydrate antigens defining tumor malignancy: Basis for development of anti-cancer vaccines / S. Hakomori // Adv Exp Med Biol. - 2001. - Vol. 491. - P. 369–402.

131. Hashimoto S. Elevation of soluble CD23 in sera from patients with infectious mononucleosis / S.Hashimoto, M.Takei, Y. Gon et.al. // J. Med. Virol. – 1997 – Vol. 53 – P. 384-387

132. Hofstra C.L. Prevention of Th2-like cell responses by coadministration of IL-12 and IL-18 is associated with inhibition of antigen-induced airway hyperresponsiveness, eosinophilia, and serum IgE levels / C.L. Hofstra, I. Van Ark, G. Hofman, M. Kool, F.P. Nijkamp, A.J. Van Oosterhout // J Immunol. - 1998. - Vol. 161. P. 5054–5060.

133. Jagannathan-Bogdan M. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotesinflammation in type 2 diabetes / M. Jagannathan-Bogdan, M.E. McDonnell, H. Shin, Q. Rehman, H. Hasturk, C.M. Apovian, B.S. Nikolajczyk //J. Immunol. - 2011. - Vol. 186. - P. 1162-1172.

134. Jelinek D. Regulation of B lymphocyte differentiation / D. Jelinek // Ann. Allergy Asthma Immunol. - 2000. - Vol. 84. - P. 375-85

135. Jenkins P.V. ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: A biologic function after all? / P.V. Jenkins, J.S. O'Donnell. // /Transfusion. - 2006. - Vol. 46, № 10. - P. 1836–44.

136. Jabara H. Sequential switching from μ to ε via γ4 in human B cells stimulated with IL-4 and hydrocortisone / H. Jabara, R.Loh, N. Ramesh et al. //J.Immunol. - 1993. -Vol. 151. - P. 4528-4533.

137. Kimata H.Growth hormone and insulin-like growth factor 1 induce IgE and IgG4 production by human B cells / H.Kimata, M. Fujimoto // J. Exp. Med. - 1994. - Vol. 180. - P. 727-732.

138. Klamt S. Association between IgE mediated allergiesand diabetes mellitus tupe 1 in children and adolescents / S. Klamt, M. Vogel, A. Hiemisch, F. Prensel, S. Zachariae, U. Ceglarik, I. Thiery, W. Kiess // PediatricDiadetes. - 2015. - Vol. 16. - P. 493-503.

139. Kauffmann D.J. The cytokines production at diabetic patients / D.J. Kauffmann, J.S. van Meurs, D A. Mertens et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1994. - Vol. 35. - P. 900-906.

140. Kallmann B.A. Production of cytokines at IDDM patients / B.A. Kallmann, M. Huther, M. Tubes et al. // Diabetes. - 1997. - Vol. 46. - P. 237-243

141. Kvasnikova J. Cytokines and macroangiopathy at NIDDM / J. Kvasnikova, J. Skrha, J. Perusicova et al // Sb. Lek. - 1998. - Vol. 99. - P. 97-101.

142. Kalesnikoff J. New developments in mast cell biology / J. Kalesnikoff, S.J. Galli // Nat. Immunol. - 2008. - Vol. 9. - P. 1215–1223.

143. Katoh N. The high-affinity IgE receptor (FceRI) blocks apoptosis in normal human monocytes / N. Katoh, S. Kraft, J. Wessendorf, T. Bieber // J. Clin. Invest. - 2000. - Vol. 105. - P. 183-190.

144. Kopeć A. Intracellular signaling pathways in IgE-dependent mast cell activation / A. Kopeć, B. Panaszek, A.M. Fal // Arch. Immunol. Ther. Exp. - 2006. - Vol. 54. P. 393–401.

145. Kinet J.P. The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology / J.P. Kinet // Annu Rev Immunol. - 1999. - Vol. 17. - P. 931–972.

146. Kovanen P.T. Prediction of myocardial infarction in dyslipidemic men by elevated levels of immunoglobulin classes A, E, and G, but not / P.T. Kovanen, M. Mänttäri, T. Palosuo, V. Manninen, K. Aho //. Arch Intern Med. - 1998. - Vol. 158. P. 1434–9.

147. Lau W. C., et al. Can. J. Diabet / W. C. Lau. - 2015. – № 39. – P. 134–141

148. Lee J.K. Genome-wide multilocus analysis for immune-mediated complex diseases / J.K. Lee, C. Park, K. Kimm, M.S. Rutherford // BiochemBiophys Res Commun. - 2002, - Vol. 95. - P. 771–773.

149. Lumeng C.N. T-ing up inflammation in fat / C.N. Lumeng, I. Maillard, A.R. Saltiel // Nat Med. - 2009. - Vol. 15. - P. 846–7.

150. Liu J. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice / J. Liu et al. // Nat Med. - 2009, - Vol. 15. - P. 940–945.

151. Leckband S.G. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Carbamazepine Dosing / S.G. Leckband, J.R. Kelsoe, H.M. Dunnenberger, A.L. George, E. Tran, R. Berger, D.J. Müller, M. Whirl-Carrillo, K.E. Caudle, M. Pirmohamed, et al. // Clin. Pharmacol. Ther. - 2013. - Vol. 94. - P. 324–328.

152. Li L. Epstein-Bar virus inhibits development of dendritic cells by promoting appoptosis of their monocytes precursors in the presence of granulocyte macrophage-colony-stimulating factor and interleukin-4 / L. Li, D. Liu, L. Hutt-Fretcher, A. Morgan // Blood. - 2002. - Vol. 99, № 10. - P. 3725-3734.

153. Lai C.Y. Tyrosine phosphorylation of c-Maf enhance the expression of IL-4 gene / C.Y. Lai, S.Y. Lin, C.K. Wu, L.T. Yen, H.K. Sytwu, S.C. Miaw// Immunol. - 2012. - Vol. - 189, № 4. - P.1545-1550

154. MAYO Clinic Laboratories website/Test ID: IgE, Serum, 2020.

155. Sánchez Leticia de las Vecillas. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches / Leticia de las Vecillas Sánchez, Leila A. Alenazy,Marlene Garcia-Neuer, Mariana C. Castells //Int J Mol Sci. - 2017. - Vol. 18, № 6. - P. 1316

156. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes / M. Laakso // Diabetes. - 1999. - Vol. 48. - P. 937-942.

157. Li Q. ABO blood group and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B / Q. Li, C.H. Yu, J.H. Yu, L. Liu, S.S. Xie, W.W. Li, X. Yang, W.B. Fan, Z.T. Gai, S.J. Chen, et al. // PLoS

One. - 2012. - Vol. 7, № 1. -e29928. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

158. Li X. ABO blood type and diabetes affect the risk of developing pancreatic cancer in a population from China / Xu Li, Hongqin Xu, Pujun Gao // Med Sci Monit. - 2018. - Vol. 24. - P. 9392–9398.

159. Lomenick B. Identification of direct protein targets of small molecules / B.Lomenick, R.W.Olsen, J. Huang // Chemical biology. - 2010. - Vol. 6, №1. - P. 34-46.

160. Lam Q.L. Role of leptin in immunity / Q.L. Lam, L. Lu // Cell Moll. Immunol. - 2007. - Vol.4. - P.1-3.

161. Mayer A. Relations between periferal T-cell reactivity to insulin, clinical remission and cytokin production at IDDM / A. Mayer, F. Rharbaoui, C. Thivolet // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1999. - Vol. 84. - P. 2419-2424.

162. Melzer D. A genome-wide association study identifies protein quantitative trait loci / D. Melzer, J.R. Perry, D. Hernandez, A.M. Corsi, K. Stevens, I. Rafferty, F. Lauretani, A. Murray, J.R. Gibbs, G. Paolisso, et al. // (pQTLs) PLoS Genet. - 2008. - Vol. 4. - e1000072. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

163. Meigs J.B. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus / J.B. Meigs, F.B. Hu, N. Rifai, J.E. Manson // JAMA. - 2004. - Vol. 291. - P. 1978–1986.

164. Mishima Y. Relationship between serum tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in obese men with Type 2 diabetes mellitus / Y. Mishima, A. Kuyama, A. Tada, K. Takahashi, T. Ishioka, M. Kibata // Diabetes Res Clin Pract. - 2001. - Vol. 52. - P. 119–123.

165. Moniwa H. Statistical studies on the correlation between the ABO-blood groups and some diseases / H. Moniwa // Tohoku J. Exp. Med. - 1960. - Vol. 72. P. 275–289.

166. Mourant A.E. A «new» human blood group antigen of frequent occurrence / A.E. Mourant // Nature. - 1946. - Vol. 158, № 1. - P. 237.

167. Mourant A.E. The distribution of the human blood groups and other polymorphisms / A.E. Mourant, A.C. Kopec, K. Domaniewska-Sobczak // London: Oxford University Press, 1976. - 486 p.

168. Mourant A.E. Blood group and diseases / A.E. Mourant, A.C. Kopec, K. Domaniewska-Sobczak // London: Oxford University Press, 1978. - 218 p.

169. Meneilly G.S. Diabetes in the elderly / G.S. Meneilly, D. Tessier //Diabet. Med. - 1995. -Vol. 12. - P. 949-960.

170. Mallal S. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. / S. Mallal, E. Phillips, G. Carosi, J.M. Molina, C. Workman, J. Tomazic, E. Jägel-Guedes, S. Rugina, O. Kozyrev, J.F. Cid, et al. // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 358. - P. 568–579.

171. Mee Kyoung Kim. House dust mite and Cockroach specific Immunoglobulin E sensitization is associated with diabetes mellitus in the adult Korean population. / Mee Kyoung Kim, Jee Sun Jeong, Kyungdo Han, Ki Hyun Baek, Ki-Ho Song, Hyuk-Sang Kwon // Scientific Reports. - 2018. - Vol. 8, № 1. DO 10.1038/s41598-018-20573-0

172. Miossec P. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronicinflammation / P. Miossec, J.K. Kolls // Nat. Rev. Drug/Discov. - 2012. - Vol. 11. - P. 763–776.

173. Nishimura S. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity / S. Nishimura, I. Manabe, M. Nagasaki, K. Eto, H. Yamashita, M. Ohsugi, et al. // Nat Med. - 2009. - Vol. 15. - P. 914–20.

174. Nakao M. ABO blood group alleles and the risk of pancreatic cancer in a Japanese population / M. Nakao, K. Matsuo, S. Hosono, S. Ogata, H. Ito, M. Watanabe, N. Mizuno, S. Iida, S. Sato, Y. Yatabe, et al. // Cancer Sci. - 2011, - Vol. 102. - P. 1076–1080.

175. Newkirk M.M. Advanced glycation end-product (AGE)-damaged IgG and IgM autoantibodies to IgG-AGE in patients with earlysynovitis / M.M. Newkirk, R. Goldbach-Mansky, J. Lee, J.Hoxworth, A. McCoy, C.Yarboro, J. Klippel, H.S. El-Gabalawy//Arthritis Res. Ther. - 2003. - Vol. 5, № 2. -P. r82-r90.

176. Netea M.G. Role TNF and IL-1 in the pathogenesis IDDM / M.G.Netea, N.Hancu, W.L. Blok et al. // Cytokine. - 1997. - Vol. 9. - P. 284-287.

177. Naoto Egawa ABO blood type, long-standing diabetes, and the risk of pancreatic cancer / Naoto Egawa, Yingsong Lin, Taku Tabata, Sawako Kuruma, Seiichi Hara, Ken Kubota, and Terumi Kamisawa //World J Gastroenterol.- 2013. - Vol. 19, № 16. - P. 2537–2542.

178. Nguyen P. The influence of cytokines on diabetic complications / P. Nguyen, M. Broussas, N. Hezard et al. // J. Mai. Vase. 1998. - Vol. 23. - P. 119-124.

179. Okon U.A. The relative incidence of diabetes mellitus in ABO/Rhesus blood groups in South-Eastern Nigeria / U.A. Okon, A.B. Antai, E.E. Osim, S.O. Ita //Niger J Physiol Sci. - 2008. - Vol. 23, № 1-2. - P. 1-3.

180. O'Neill L. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation / L. O'Neill, D. Hardie // *Nature. - 2013. - Vol.* 493. - P. 346-355.

181. Oner C. Frequency of ABO/Rhesus Blood Groups in Patients with Diabetes Mellitus / C. Oner, B. Dogan, B. Telatar, C.F. CelikYagan, A. Oguz//J. Coll. Physicians Surg. Pak. - 2016. - Vol. 26, № 1. - P. 74-5.

182. Pare G. Novel association of ABO histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: Results of a genome-wide association study of 6,578 women / G. Pare, D.I. Chasman, M. Kellogg, et al. // PLoS Genet.- 2008. - Vol. 4, № 7. - P. e1000118. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

183. Paterson A.D. Genome-wide association identifies the ABO blood group as a major locus associated with serum levels of soluble E-selectin / A.D. Paterson, M.F. Lopes-Virella, D. Waggott, et al. // ArteriosclerThrombVasc Biol. - 2009. - Vol. 29, № 11. - P. 1958–67.

184. Picard M. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions / M. Picard, L. Pur, J. Caiado, P. Giavina-Bianchi, V.R. Galvão, S.T. Berlin, S.M. Campos, U.A. Matulonis, M.C. Castells // J. Allergy Clin. Immunol. - 2016. - Vol. 137. - P. 1154–1164.

185. Patil S.U. Protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions / S.U. Patil, A.A. Long, M. Ling, M.T. Wilson, P. Hesterberg, J.T. Wong, A. A. Banerji // J. Allergy Clin. Immunol. - 2012. - Vol. 129. - P. 443–447.

186. Plomp R. Site-specific N-glycosylation analysis of human immunoglobulin E / R. Plomp, P.J. Hensbergen, Y. Rombouts, G. Zauner, I. Dragan, C.A. Koeleman, A.M. Deelder, M.Wuhrer //J. Proteome Res. - 2014. - Vol. 13, № 2. - P. 536-46.

187. Qi L. Genetic variants in ABO blood group region, plasma soluble E-selectin levels and risk of type 2 diabetes / L. Qi, M.C. Cornelis, P. Kraft, et al. // Hum Mol Genet. - 2010. - Vol. 19, № 9. - P. 1856–62.

188. Roberts JA. Blood groups and susceptibility to disease: a review. / J.A. Roberts // Br. J. Prev. Soc. Med. - 1957. - Vol. 11. - P. 107–125.

189. Roseman S. Reflections on glycobiology / S. Roseman // J. Biol. Chem. - 2001. - Vol. 276, 45. - P. 41527–42.

190. Robinson T.J. Eritrocites a new cell type for the evaluabion of insulin receptors in diabetic humans / T.J. Robinson, J.A. Archer, K.K. Gambhir, V.W. Hollis, J. Cartey//Sciens. - 1979. - Vol. 205, № 4402. - P. 200-202.

191. Rajan T.V. The Gell–Coombs classification of hypersensitivity reactions: A re-interpretation / T.V. Rajan // Trends Immunol. - 2003. - Vol. 24. - P. 376–379.

192. Retnakaran R. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity / R. Retnakaran, A.J. Hanley, N. Raif, P.W. Connelly, M. Sermer, B. Zinman // J Clin Endocrinol Metab. - 2003. - Vol. 88. - P. 3507–12.

193. Sayed B.A. Mast cells as modulators of T-cell responses / B.A. Sayed, M.A. Brown // Immunol Rev. - 2007. - Vol. 217. - P. 53–64.

194. Shahzad F. Association of interleukin-4 and IgE levels with LDL oxidation in atherosclerosis / F. Shahzad, S. Tawwab, N. Afzal // Iran J Immunol. - 2010. - Vol. 7. - P. 109–16.

195. Simmons R. K. Screening for type 2 diabetes and popula-tion mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial / Simmons R.K. et al. // The Lancet. – 2012. – № 380 (9855). – P. 1741–1748.

196. Sutton B.J. Structure and dynamics of IgE-receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII / B.J. Sutton , A.M. Davies // Immunol Rev. 2015. - Vol. 268,№ 1. - P. 222-35.

197. Sun J. Mast cells modulate the pathogenesis of elastase-induced abdominal aortic aneurysms in mice / J. Sun // J Clin Invest. - 2007. - Vol. 11. - P. 3359–3368.

198. Silverberg J.I. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies / J.I. Silverberg, P. Greenland // J Allergy Clin Immunol. - 2015. - Vol. 135. - P. 721–728.

199. Schwarz S. The interrelation of osteoarthritis and diabetes mellitus: considering the potential role of interleukin-10 and in vitro models for further analysis / S. Schwarz, I.Mrosewski, S.Silowal, G.Sohulz-Tanzil// Inflammation Research -2018. - Vol. 67, № 4. - P. 285-300.

200. Sibilano R. Mast cell activation: A complex interplay of positive and negative signaling pathways / R. Sibilano, B. Frossi, C.E. Pucillo // Eur. J. Immunol. - 2014. - Vol. 44. - P. 2558–2566.

201. Sloane D. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies / D. Sloane, U. Govindarajulu, J. Harrow-Mortelliti, W. Barry, F.I. Hsu, D. Hong, T. Laidlaw, R. Palis, H. Legere, S. Bunyavanich, et al. // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. - 2016. - Vol. 4. - P. 497–504.

202. Spitzer. N.C. Electrical activity in early neuronal development / N.C. Spitzer // Nature. - 2007. - Vol. 444, № 7120. - P. 707-712.

203. Sandford A. The genetics of Asthma / A. Sandford, T. Weir, P. Pare // Am. J. Respir. Crit, Care Med., - 1996. - Vol. 153. - P. 1749-1765.

204. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the в-cell-centric

classification schema / S.S. Schwartz, S. Epstein,B.E. Corkey // Diabetes Care. - 2016. - Vol. 39, № 2. - Vol. 179-186.

205. Song Y. Circulating levels of endothelial adhesion molecules and risk of diabetes in an ethnically diverse cohort of women / Y. Song, J.E. Manson, L. Tinker, N. Rifai, N.R. Cook, F.B. Hu, G.S. Hotamisligil, P.M. Ridker, B.L. Rodriguez, K.L. Margolis, et al. // Diabetes. - 2007. - Vol. 56. - P. 1898–1904.

206. Smolarek D. Molecular background of the AB0 blood group system / D. Smolarek, A. Krop-Watorek, K. Wasniowska, M. Czerwinski // PostepyHig Med Dosw. (online). - 2008, № 62. - P. 4-17.

207. Shoelson S.E. Inflammation and insulin resistance / S.E. Shoelson, J. Lee, A.B. Goldfine // J.Clin.Invest. - 2006. - Vol. 116,№ 7. - P. 1793-1801.

208. Shamshiev A.T. Dyslipidemia inhibits Toll-likereceptor-induced activation of CD8 alpha-negative dendritic cells and protective Th1 type immunity /A.T. Shamshiev, F. Ampenberger, B. Ernst, L. Rohrer, B.J. Marsland, M. Kopf //J. Exp. Med. - 2007. - Vol. 204, № 2. - P. 441-452.

209. Torres M.J. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: Similarities and differences between Europe and North America / M.J. Torres, A. Romano, G. Celik, P. Demoly, D.A. Khan, E. Macy, M. Park, K. Blumenthal// Clin. Transl. Allergy. - 2017. - Vol. 7. - P. 1–13.

210. Umpaichitra V. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus / V. Umpaichitra, M.A. Banerji, S. Castells //J. Pediatr.Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol. 15, suppl. 1. - P. 525-530.

211. Wang H. The association between immunoglobulin concentrations and preddiabetes prevalence in a large shinese cohort / H. Wang, Y. Song, S. Sun, L. Gao, L. Liu, G. Meng, H. Wu, Y. Xia, X. Bao, Y. Gu, H. Shi, Q.Su, L. Fang, H. Yang, X. Nang, M. Shae, Q. Lia, K. Niu//Metabolism. - 2017. - Vol. 73. - P. 77-84.

212. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation.Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva; 1999.

213. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. Geneva; 2006.

214. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva; 2013

215. Wolpin B.M. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer / B.M. Wolpin, A.T. Chan, P. Hartge, S.J. Chanock, P. Kraft, D.J. Hunter, E.L. Giovannucci, C.S. Fuchs // J. Natl. Cancer Inst. - 2009. - Vol. 101. - P. 424–431.

216. Wolpin B.M. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium / B.M. Wolpin, P. Kraft, M. Gross, K. Helzlsouer, H.B. Bueno-de-Mesquita, E. Steplowski, R.Z. Stolzenberg-Solomon, A.A. Arslan, E.J. Jacobs, A. Lacroix, et al. // Cancer Res. - 2010. - Vol. 70. - P. 1015–1023.

217. Wang Z.Immunoglobulin E and mast cell proteases are potential risk factors of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in humans / Zhen Wang, Hong Zhang, Xu-Hui Shen, Kui-Li Jin, Guo-fen Ye, Wei Qiu, Li Qian, Bo Li,Yong-Hong Zhang, Guo-Ping Shi //Ann Med. - 2013, - Vol. 45, № 3. - 220–229.

218. Wang Z. Immunoglobulin E and mast cell proteases are potential risk factors of human pre-diabetes and diabetes mellitus / Zhen Wang, Hong Zhang, Xu-Hui Shen, Kui-Li Jin, Guo-fen Ye, LiQian, Yong-Hong Zhang, Guo-Ping Shi // PLoS One. - 2011. - Vol. 16, № 6(12). - e28962. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028962

219. Wang Z. Mast cell specific immunological biomarkers and metabolic syndrome among middle-aged and older Chinese adults / Z. Wang, X.H. Shen, W.M. Feng, W. Qiu//Endocr J. - 2017. - Vol. 64. № 3. - P. 245-253.

220. Wang Z. Analysis of Inflammatory Mediators in Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes / Zhen Wang,Xu-Hui Shen, Wen-Ming Feng,Guo-fen Ye,Wei Qiu,Bo Li. // Patients. Hindawi Publishing Corporation

Journal of Diabetes Research Volume. - 2016. - Article ID 7965317. - 10 pages http://dx.doi.org/10.1155/2016/7965317.

221. Wang J, Cheng X, Xiang MX, Alanne-Kinnunen M, Wang JA, Chen H, et al. IgE stimulates human and mouse arterial cell apoptosis and cytokine expression and promotes atherogenesis in Apoe−/− mice / Wang J, Cheng X, Xiang MX, Alanne-Kinnunen M, Wang JA, Chen H, et al. // J Clin Invest. - 2011. - Vol. 121. - P. 3564–77.

222. Xie J. ABO blood group and incidence of skin cancer / J. Xie, A.A. Qureshi, Y. Li, J. Han // PLoS One. - 2010. - Vol. 5. - P. e11972. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

223. Xu J. Emerging role of mast cells in cardiovascular and metabolic diseases / J. Xu, G.P. Shi // Endocr Rev. - 2012. - Vol. 33. - P. 71–108.

224. Xu X. AB0 antigen levels on platelets of normal and variant AB0 blood group individuals / X. Xu, F. Xu, Y. Ying, X. Hong, Y. Liu, S. Chen, J. He, F. Zhu, W. Hu // Platelets. - 2018. - Vol. 26. - P. 1-7. D0I:10.1080/09537104.2018.1543863.

225. Xu Z. The Relationship of Serum Antigen-Specific and Total Immunoglobulin E with Adult Cardiovascular Diseases / Z. Xu , T. Wang, X. Guo, Y. Li,Y. Hu,C. Ma,J. Wang //Int J Med Sci. - 2018. - Vol. 15, № 11. - P. 1098-1104.

226. Yeh E.T. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology / E.T. Yeh, J.T. Willerson. // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P.370–371.

227. Zhang S. Selection of tumor antigens as targets for immune attack using immunohistochemistry: II. Blood group-related antigens / S. Zhang, H.S. Zhang, C. Cordon-Cardo, et al. // Int J Cancer. - 1997. - Vol. 73, № 1. - P. 50–56.

228. Zhang J. Mast cells and metabolic syndrome / J. Zhang, G.P. Shi // BiochimBiophys Acta. - 2012. - Vol. 1822. - P. 14–20.

229. Taskinen M.R. Pathogenesis of dyslipidemia in type2 diabetes / Taskinen M.R. // Exp Clin Endocrinol Diabetes. - 2001. - Vol. 109. - P. 173–181.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. С.18 Рисунок 1.1 - Группы крови (D'Adamo et al., 2002).

2. С.27 Рисунок 1.2 - Строение иммуноглобулина Е (Katoh et.al, 2000)

3. С.35 Рисунок 1.2.1 - Участие Т-хелперов в обеспечении иммунного ответа (Poep, 2003).

4. С.42 Рисунок 2.1 Дизайн исследования.

5. С.45 Рис. 2.3.2 Набор «Гликогемотест».

6. С.64 Рисунок 3.1.2. - Уровень зависимости средних показателей значений общего IgE и глюкозы у людей в норме и с нарушениями углеводного обмена для 0(I), A(II), B(III) групп крови.

7. С.85 Рисунок 4.1 - Уровень зависимости средних показателей значений специфического IgE и глюкозы у людей в норме и с нарушениями углеводного обмена для всех групп крови.

8. С.100 Рисунок 5.1 Сравнение групп 1-7 по отношению специфического IgE к инсулину / инсулину (IgEинс/инс)