

**УДК 612.015.32: 616-008.9: 612.017-07**

## **ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ IGE К ИНСУЛИНУ ПРИ НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

*Телесманич Н. Р., Коновальчик М. А., Микашинович З. И.*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия  
E-mail: mariya\_konovalchik@mail.ru*

Рассмотрена возможность ранней диагностики нарушений углеводного обмена на основе особенностей индукции к инсулину специфического иммуноглобулина E, при формировании предиабета и для выявления скрытого диабета, при ранних нарушениях углеводного обмена, которые не демонстрируют выраженных критериев сахарного диабета и являются трудно диагностируемыми. Настоящее исследование посвящено изучению уровня 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. Впервые дана сравнительная характеристика реакций IgE инсулин-специфического ответа у пациентов в норме и с нарушением гликемии натощак.

**Ключевые слова:** нарушение углеводного обмена, сахарный диабет, гликозилированный гемоглобин, инсулин, инсулинорезистентность, глюкоза, метаболический индекс.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Каскад метаболических и воспалительных процессов при нарушении углеводного обмена связан с нарушением секреции инсулина и инсулинорезистентностью или без нее, что приводит к гипергликемии. Нарушение в системах синтеза и секреции инсулина, дисфункция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, приводит к дефициту инсулина или к гиперинсулинемии и десенситизации его рецепторов. Отмечают, что триггерами нарушений углеводного обмена, приводящих к сахарному диабету разных типов, являются инфекционные агенты, что активирует иммуноопосредованные реакции. Отмечают обратную связь между IgE-опосредованной аллергизацией и сахарным диабетом 1 типа, что запускает каскад факторов воспаления [1]. Развитие субклинического воспаления, характерно и при сахарном диабете 2 типа. Изучение взаимосвязи тучных клеток и IgE людей с диабетическим статусом [2] показывает, что такая обычная функция IgE как активация тучных клеток играет критическую роль в возникновении СД 2. Предполагается, что уровень активности протеазы тучных клеток и IgE могут служить факторами риска при нарушении уровня глюкозы натощак [3].

Вопрос о роли реагинов, в частности общего IgE, в патогенезе разных форм нарушений углеводного обмена остается практически открытым. Биохимическое

строение низкоаффинного рецептора IgE-CD23, или Fc-ε-RII показывает, что он является гликопротеином, лектиновым рецептором типа C, содержит домен, характерный для Ca-зависимых углеводсвязывающих белков, содержит 1 потенциальный сайт N-гликозилирования [2, 4]. Несмотря на то, что общий IgE является самостоятельным диагностическим параметром при атопии, анализ этого показателя при других патологических состояниях находится на стадии изучения. Кортизол, инсулиноподобный фактор роста 1, они действуют как сигналы для переключения В-лимфоцитов на синтез IgE [5].

Очевидно, что IgE к инсулину связан с продукцией самого инсулина как у людей с нормальным уровнем глюкозы так и при нарушении углеводного обмена. 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 [6]. 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.

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).

Границы нормы, определенные для европейцев не могут быть применимы для представителей зон эндемичных по гельминтозам и специфическими климатическими условиями [7].

Задачей данного исследования явилось изучение уровня специфических IgE к инсулину у людей с нормальным уровнем глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) разных возрастных и расовых групп, при нарушении гликемии натощак, предиабете и сахарном диабете разных типов.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследовании участвовали 156 человек, которые были разбиты на 7 основных групп по возрасту, расовому признаку, уровню глюкозы, HbA1c. 1 группа здоровых молодых людей (n=24) в возрасте от 17 до 30 лет; 2 группа здоровых молодых людей из Нигерии (n=7) в возрасте от 17 до 22 лет; 3 группа здоровых молодых людей, средние показатели группы 1+ группы 2 (n=31) в возрасте от 17 до 30 лет; 4 группа здоровых взрослых людей (n=19) в возрасте от 38 до 65 лет; Группа 5 –

взрослые люди с нарушением углеводного обмена (нарушение гликемии натощак) (n=30) в возрасте от 31 до 90 лет; Группа 6 – молодые люди с СД1 типа (n=13), принимающие инсулин в возрасте от 19 до 34 лет; Группа 7 – взрослые люди с выраженным нарушением толерантности к глюкозе (n=35) в возрасте от 43 до 78 лет. Из исследования были исключены: гемолизированная, липемичная сыворотки; наличие IgE-антител, характерных для аллергических атопических, анафилактических заболеваний; индивиды с положительными результатами на яйца глист.

Биохимические показатели: концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли с помощью энзиматического колориметрического метода без депротеинизации. Процентное содержание HbA1c определяли с помощью метода, основанного на аффинной хроматографии в микроколонке гликированной и негликированной фракции гемоглобина гемолизата крови. Определение количества специфического инсулина в сыворотке крови осуществляли с помощью метода твердофазного одностадийного ИФА (иммуноферментного анализа) «сэндвич»-типа (Merckodia Insulin ELISA). Показатели нормы в соответствии с инструкцией по применению – 2–25 мкЕ/мл. Содержание аллерген-специфического IgE к инсулину в сыворотке крови человека определяли методом твердофазного неконкурентного непрямого ИФА. Показатели нормы в соответствии с инструкцией по применению – 0–50 КЕ/л.

Далее рассчитывали – IgE-инсулиновый индекс (IgEинс/инс) для этого показатель уровня специфических IgE к инсулину разделили на показатель концентрации самого инсулина и получили индекс отношения [8].

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

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».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки информативности изменения уровня IgE к инсулину и уровня инсулина применился анализ отношения этих показателей [8]. Так 1 группа здоровых молодых людей (n=24) в возрасте от 17 до 30 лет со средним значением глюкозы  $5,06 \pm 0,07$  ммоль/л и HbA1c  $5,4 \pm 0,06$  % имела средний уровень IgE к инсулину  $151,0 \pm 12,2$  кЕ/л, уровень инсулина составил  $7,0 \pm 2,2$  мкЕ/мл. Соответственно, средний показатель отношения IgE-инсулинового индекса (IgEинс/инс) для этой группы – 22 (Таблица 1).

Таблица 1

**Группа 1 – молодые люди – европейцы 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
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 IgE к инсулину составил 283,0±118,2 кЕ/л, уровень инсулина 2,9±0,8 мкЕ/мл. Соответственно, вычисленный показатель отношения IgEинс/инс составил 97 (Таблица 2), что указывает на наличие расовых особенностей.

Таблица 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

Если мы соединим эти две группы, то получим показатели для здоровых молодых людей разных расовых принадлежностей – 3 группа (средние показатели группы 1+ группы 2 в возрасте от 17 до 30 лет) (n=31) со средним значением глюкозы 5,08±0,02 ммоль/л и HbA1c 5,25±0,15 %. Средний уровень IgE к инсулину составил 217,0±66,0 кЕ/л, уровень инсулина 5,1±2,2 мкЕ/мл. Соответственно, средний показатель отношения IgEинс/инс для этой группы – 42 (Таблица 3).

Таблица 3

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

Группа	N, кол-во людей	Возраст, лет	Глюкоза (ммоль/л)	HbA1c, %	IgE к инсулину (кЕ/л)	Инсулин (мкЕ/мл)	IgEинс/инс
3	31	17-30	5,08±0,02	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  $5,03 \pm 0,07$  ммоль/л и HbA1c  $5,2 \pm 0,06$  %, средний уровень IgE к инсулину составил  $100,0 \pm 34,4$  кЕ/л, уровень инсулина  $7,8 \pm 2,6$  мкЕ/мл. Соответственно, определенное отношение IgEинс/инс – 13 (Таблица 4).

Таблица 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	$5,03 \pm 0,07$	$5,2 \pm 0,06$	$100 \pm 34,4$	$7,8 \pm 2,6$	13

Таким образом, в группах 1–4 продемонстрированы граничные параметры IgE-инсулинового индекса нормы для здоровых людей разного возраста (Таблица 5). Как видно из таблицы 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

**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
1	2	3	4	5
Глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л)	$5,06 \pm 0,07$	$5,1 \pm 0,03$	$5,08 \pm 0,02$	$5,03 \pm 0,07$
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	$151 \pm 12,2$	$283,0 \pm 118,2$	$217,0 \pm 66,0$	$100,0 \pm 34,4$
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	$7,0 \pm 2,2$	$2,9 \pm 0,8$	$5,1 \pm 2,2$	$7,8 \pm 2,6$
IgEинс/инс	22	97	42	13

В группу 5 вошли взрослые люди с нарушением углеводного обмена (нарушение гликемии натощак) (n=30) в возрасте от 31 до 90 лет со средним уровнем глюкозы  $6,5 \pm 0,13$  ммоль/л и HbA1c  $6,1 \pm 0,07$  %, средний уровень IgE к инсулину составил  $48,3 \pm 14,3$  кЕ/л, уровень инсулина  $13,0 \pm 2,2$  мкЕ/мл. Соответственно, отношение IgEинс/инс – 3,7 (Таблица 6). 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 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	$6,5 \pm 0,13$	$6,1 \pm 0,07$	$48,3 \pm 14,3$	$13,0 \pm 2,2$	3,7

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

**Таблица 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	$9,0 \pm 1,5$	$7,6 \pm 0,8$	$135,6 \pm 56$	$46 \pm 13,7$	2,9

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 IgЕинс/инс снижается из-за повышенного уровня инсулина.

Группа 7 – это взрослые люди в возрасте от 43 до 78 лет с сахарным диабетом 2 типа, с выраженным нарушением толерантности к глюкозе (n=35) со средним уровнем глюкозы  $10,9 \pm 0,13$  ммоль/л и HbA1c  $8,4 \pm 0,07$  %, средний уровень IgE к инсулину составил  $28,8 \pm 3,47$  кЕ/л, уровень инсулина  $19,2 \pm 0,9$  мкЕ/мл. Соответственно, отношение IgЕинс/инс – 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 ( $19,2 \pm 0,9$  мкЕ/мл и  $13,0 \pm 2,2$  мкЕ/мл соответственно). Выявленное снижение индекса отношения IgЕинс/инс свидетельствует о нарушении толерантности к глюкозе и о сахарном диабете.

Таблица 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)	IgЕинс/инс
7	35	43-78	$10,9 \pm 0,13$	$8,4 \pm 0,07$	$28,8 \pm 3,47$	$19,2 \pm 0,9$	1,5

Таким образом из таблиц 1–8 видно, что наблюдается взаимосвязь между величиной снижения индекса отношения IgЕинс/инс и степенью нарушения углеводного обмена (Рис. 1), связанных с изменением индукции IgE специфического к инсулину. Выявленная информативность изменения индекса может рассматриваться как дополнительный диагностический критерий для выявления ранних нарушений углеводного обмена, предшествующих развитию сахарного диабета.

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

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

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

$$\text{диагностическая ценность} = \frac{\text{истинно положительные}}{\text{истинно положительные} + \text{ложно положительные}} * 100\%.$$

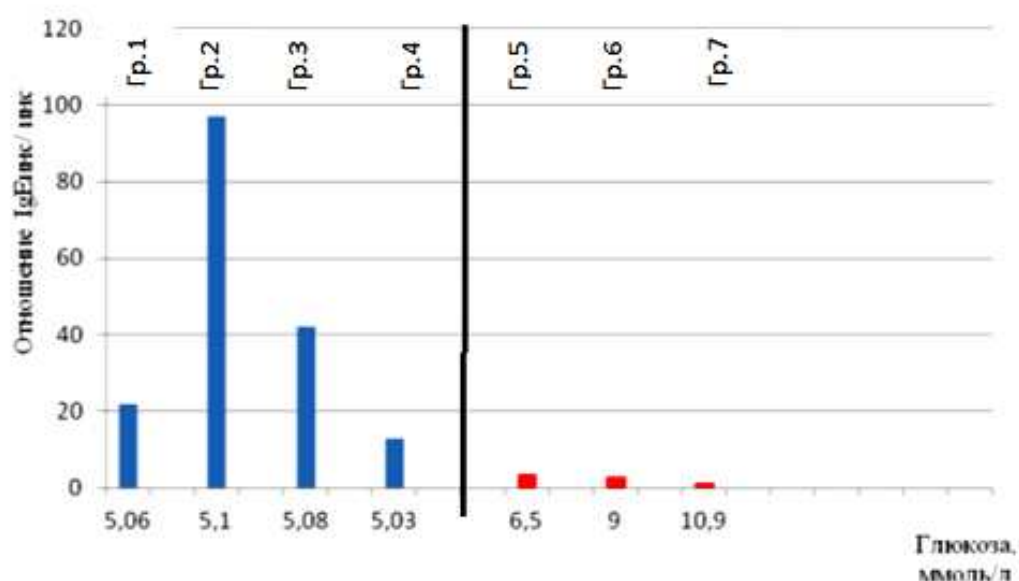


Рис. 1. Сравнение групп 1-7 по отношению IgE к инсулину / инсулину (IgEинс/инс).

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, HbA1c более 6,5 %, имеющие IgE-инсулиновый индекс ниже 3,7 (n=59). Истинно отрицательные – это здоровые люди с глюкозой ниже 6,3 ммоль/л, HbA1c ниже 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:

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

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

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



Ранние нарушения углеводного обмена, которые не соответствуют критериям необходимым для диагностики сахарного диабета, являются трудно распознаваемыми [9]. Прогностически не выявленный предиабет, включая латентный аутоиммунный диабет (LADA) [10], 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 [11]. 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 [12], 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. Так, является парадигмой, что при сахарном диабете соотношение инсулин/глюкагон снижено [13]. Известен индекс HOMA IR, отражающий отношение глюкозы натощак (ГНТ)/инсулин. Повышение этого индекса является эффективным показателем признаков сахарного диабета [14]. Отмечают [15], что индексы соотношения между цитокинами являются эффективными показателями состояния больного. Так при оптимизации аллергического статуса соотношения И-4/ IFN $\gamma$  увеличивался от 4,2 до 8,0.

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 E со специфическим для него аллергеном, в данном случае инсулином, образуется комплекс (IgE-инсулин), что сопровождается изменениями IgE и инсулина, поступлением ионов Ca 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.

Известно, что отличие IgE от других антител (рецепторов В-лимфоцитов) заключается в том, что он способен распознавать конформационные эпитопы [6]. Тем самым IgE предназначен для удаления из организма малых концентраций антигенов [16]. Показано, что уровень инсулина, при наличии антител к рецепторам повышается в 5–50 раз.

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.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Найдено, что отношение уровня продукции инсулина и выработка к нему специфических IgE отражает степень нарушения углеводного обмена и может иметь прогностическое значение при выявлении предрасположенности к возникновению сахарного диабета.
2. Установлено, что у контингентов разных возрастных групп и расовой принадлежности с различными показателями углеводного обмена, имеет место информативное изменение уровня IgE к инсулину и инсулина.
3. Показано, что при нарушении углеводного обмена, характеризующегося гликемией натощак, индекс средних параметров соотношения IgE/инсулину составлял менее 3,7, при СД 1 – 2,9, а при СД 2 – 1,5. В то время как самые высокие показатели соотношения IgE/инсулину характерны для практически здоровых молодых людей – 42, значительно превышая этот показатель при выявлении расовых особенностей, но снижаясь с возрастом – 13.
4. Предложенный IgE-инсулиновый индекс (IgE/инс) может быть использован для выявления нарушений углеводного обмена на ранних стадиях и выявления скрытого диабета на фоне нормальных показателей глюкозы и гликозилированного гемоглобина.

#### **Список литературы**

1. Klamt S. Association between IgE mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents / S. Klamt, M. Vogel, A. Hiemisch, F. Prensels, S. Zachariae, U. Ceglari, I. Thiery, W. Kiess // *Pediatric Diabetes*. – 2015. – Vol. 16. – P. 493–503.
2. 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.
3. Wang Z. Immunoglobulin E and mast cell proteases are potential risk factors of human pre-diabetes and diabetes mellitus / Z. Wang, H. Zhang, X. Shen, K. Jin, G. Ye, L. Qian, Y. Zhang, G. Shi // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 16, № 6(12). – e28962. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028962>
4. Хаитов Р. М. Система маркерных антигенов CD / Р. М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 280 с.
5. Lee J. K. Genome-wide multilocus analysis for immune-mediated complex diseases / J. K. Lee, C. Park, K. Kimm, M. S. Rutherford // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2002. – Vol. 95. – P. 771–773.
6. 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. Eiweqer, C. B. Madsen, E. N. Mills, N. M. Rigby // *Mol. Immunol*. – 2014. – Vol. 58, № 2. – P. 169–176.
7. Зайцева О. В. Синдром гиперIgE / О. В. Зайцева // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 116–123.
8. Пат. 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.

9. Недогода С. В. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Данилова Л. А. Биохимия: учебник для вузов / Л. А. Данилова, И. В. Вольхина, Е. Г. Батоцыренова – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2020. – 333 с.
13. Северин Е. С. Биологическая химия / Е. С. Северин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 624 с.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

## INFORMATIVENESS OF CHANGES IN THE LEVEL OF IGE TO INSULIN IN CASES OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

*Telesmanich N. R., Konoval'chik M. A., Mikashinovich Z. I.*

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation  
E-mail: mariya\_konovalchik@mail.ru*

The possibility of early diagnosis of disorders of carbohydrate metabolism based on the peculiarities of induction of specific immunoglobulin E to insulin, during the formation of pre-diabetes and to identify latent diabetes, in case of early disorders of carbohydrate metabolism, which do not demonstrate pronounced criteria for diabetes mellitus and are difficult to diagnose, is considered. The present study is devoted to the study of the level of specific IgE to insulin in people with normal glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and in patients with different types of diabetes mellitus, and the diagnostic significance of the ratio of IgE to insulin and insulin levels in different age groups is shown. For the first time, a comparative characteristic of the reactions of IgE insulin-specific response in patients with normal conditions and with impaired fasting glycemia is given. To assess the informativeness of the IgE level to insulin and the level of insulin, we applied the approach of studying the ratio of these indicators. The study involved 156 people who were divided into 7 main groups by age, race, glucose level, HbA1c.

Demonstrated the boundary parameters of the IgE-insulin index of the norm for healthy people of different ages. It was found that, with age, in practically healthy people, the value of insulin-specific IgE production decreases and the insulin level rises, which causes a decrease in the IgEins / ins ratio index and is, on average, above 13.

At the initial stages of impaired carbohydrate metabolism in adults, IgE to insulin decreases by 2 times in relation to the group of practically healthy people and the average level of insulin rises by 2 times. This determines a decrease in the index of the IgEins / ins ratio and averages 3.7.

It has been shown that the category of patients receiving insulin injections has an elevated level of IgE to insulin of  $135.6 \pm 56$  kU / L, but is within the normal range in relation to the group of practically healthy people,  $151 \pm 12.2$  kU / L. However, the index of the IgEins / ins ratio progressively decreases due to the increased insulin level and averages 2.9.

In contrast to representatives with type 1 diabetes, with type 2 diabetes, the level of IgE to insulin decreases by almost 5 times,  $28.8 \pm 3.47$  kE / l, and the level of insulin is almost at the level of the values of the group with impaired fasting glucose. However, an active decrease in the IgEins / ins ratio indicates impaired glucose tolerance and diabetes mellitus.

Our study demonstrated a progressive decrease in the IgEins / ins ratio, depending on age and the degree of carbohydrate metabolism disorders. Thus, based on the change in the IgE-insulin index of the IgEins / ins ratio, we can talk about the degree of carbohydrate metabolism disorders associated with changes in the induction of insulin-specific IgE, which has prognostic value and can be presented as an additional diagnostic feature for detecting early disorders of carbohydrate metabolism. preceding the development of diabetes mellitus.

It has been shown that the indices of the ratio between metabolites are effective indicators in the diagnosis and control of treatment. So, it is a paradigm that in diabetes mellitus the ratio of insulin / glucagon is reduced. Known index HOMA IR, reflecting the ratio of fasting glucose (GNT) / insulin. An increase in this index is an effective indicator of the signs of diabetes mellitus. It is noted that the indices of the ratio between cytokines are effective indicators of the patient's condition.

**Keywords:** violation of carbohydrate metabolism, diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin, insulin, insulin resistance, glucose, metabolic index.

## References

1. Klamt S., Vogel M., Hiemisch A., Prensel F., Zachariae S., Ceglari U., Thiery I., Kiess W. Association between IgE mediated allergies and diabetes mellitus tupe 1 in children and adolescents, *Pediatric Diaderes*, **16**, 493 (2015).
2. Telesmanich N. R., Konovalchik M. A., Mikashinovich Z. I. Analysis of the level of total immunoglobulin e (IgE) in the serum people with different types of violations of carbohydrate metabolism and blood group 0(I), A(II), B(III). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, **62(8)**, 476 (2017). (in Russian)
3. Wang Z., Zhang H., Shen X-H., Jin K-L, Ye G-F, Qian L., Zhang Y-H, Shi G-P Immunoglobulin E and mast cell proteases are potential risk factors of human pre-diabetes and diabetes mellitus, *PLoS One*, **16**, e28962 (2011). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028962>

4. Haitov R. M. *System of marker CD antigens.[Sistema markernykh antigenov CD]*. 280 p. (M.: GEOTAR-Media, 2013). (in Russian)
5. Lee J. K., Park C., Kimm K., Rutherford M. S. Genome-wide multilocus analysis for immune-mediated complex diseases, *BiochemBiophys Res Commun*, **95**, 771 (2002).
6. Bogh K. L., Nielsen H., Eiweqger T., Madsen C. B., Mills E. N., Rigby N. M. IgE versus IgG4 epitopes of the peanut allergen Ara h 1 in patients with severe allergy, *Mol. Immunol*, **58**, 169 (2014)
7. Zaitseva O. V. HyperIgE syndrome. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*, **95**, 116 (2016). (in Russian)
8. Patent 2695073 Russian Federation, МПК G01N 33/50 (2006.01). Method for early diagnosis of carbohydrate metabolism disorders, Telesmanich N. R., Konovalchik M. A., Mikashinovich Z. I., Krivolapova E. G., Romashenko A. V. Applicant and patent holder Telesmanich N. R., Konovalchik M. A., Mikashinovich Z. I., Krivolapova E. G., Romashenko A. V. – № 2018121386/04; application. 08. 06. 2018; publ. 19. 07. 2019, Bul. No. 20.
9. Nedogoda S. V., Barykina I. N., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Popova E. A. Prediabetes: the main causes, symptoms, prevention and treatment, *Medicinal Bulletin*, **12**, 3 (2018).
10. Saprina T. V., Prokhorenko T. S., Lazarenko F. E., Vorozhtsova I. N., Ryazantseva N. V. Immunological and metabolic factors interaction in the development and progression of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adults (LADA), *Bulletin of Siberian Medicine*, **13**, 73 (2014). (in Russian)
11. Saprina T. V., Lazarenko F. E., Prokhrenko T. S., Ryazantseva N. V., Vorozhova I. N. The role of Th1/Th2 imbalance in the immune response in determining the clinical features of autoimmune diabetes of adults, *Diabetes mellitus*, **2**, 12 (2011) (in Russian).
12. Danilova L. A., Vol'khina I. V., Batsyrenova E. G. *Biochemistry: textbook for universities*, 333 p. (Sankt-Petersburg: SpetsLit, 2020). (in Russian)
13. Severin E.S. *Biological chemistry*, 624 p. (M.: GEOTAR-Media, 2011).
14. 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*, **10**, 264 (2014). (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274>.
15. Gaiduk I. M., Korostovtsev D. S., Shaporova N. L., Breykin D. V., Trusova O. V., Kamaeva I. A. Changes of immune indexes during sublingual allergen-specific immunotherapy in children with hay fever, *Medical Immunology*, **15**, **1**, 51 (2013) (In Russ.) DOI:10.15789/1563-0625-2013-1-51-54
16. Zubatkina O. V., Dobrodeeva L. K., Popov A. A. Significance of leptin level in assessment of adaptive immunity, *Ecologiya cheloveka [Human Ecology]*, **12**, 16 (2015).