

УДК 577.11:612.015.32+612.118.221.2

АНАЛИЗ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ НА ФОНЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИТРОВ АНТИТЕЛ К ЯДЕРНОМУ АНТИГЕНУ ВИРУСА ЭПШТЕЙН-БАРР И IGE-ПОЛИКЛОНАЛЬНЫМ ОТВЕТОМ

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*

Исследование посвящено оценке зависимости возникновения диабета от уровня продукции антител IgG к ядерному антигену вируса Эпштейн-Барр (IgG ВЭБ НА) и поликлонального IgE ответа. Анализ позволил конкретизировать отдельные критерии формирования иммунных процессов, касающихся взаимодействия антител разных классов при нарушении метаболизма глюкозы и инсулина. Показано, что из 30 обследованных с диагнозом СД2 21 человек (70 %) имели высокие ИФА титры IgG ВЭБ НА ($x_{cp} - 3,134$ единиц опт. пл.), при этом наблюдалось понижение общего IgE в 2 раза, что свидетельствует о формировании воспалительного процесса. Если при СД2 отмечался низкий уровень IgG ВЭБ НА ($x_{cp} - 0,435$) – иммуносупрессия, то наблюдалась активная аллергизация (x_{cp} общ IgE – 204 кМЕ/л) и формирование противовоспалительной реакции, то есть при СД2 отношение IgG ВЭБ НА и IgE являются антагонистическими. При нормальном уровне глюкозы (отсутствие диабета), повышение уровня IgG ВЭБ НА от 0,515 до 3,500 ед. опт. пл. влечет и плавное повышение IgE (от $x_{cp} - 23$ кМЕ/л до 124 кМЕ/л).

Ключевые слова: IgE, специфический IgE, общий IgE, нарушение углеводного обмена, сахарный диабет, ВЭБ, вирус Эпштейн - Барр, титр антител.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение толерантности к глюкозе характеризуется разнообразием этиологических факторов, участвующих в сложных механизмах развития сахарного диабета. Энтеровирусы рассматриваются в качестве триггеров, индуцирующих нарушение углеводного обмена. Показано, что из определенных линий животных, генетически предрасположенных к диабету, инокуляция энтеровирусов приводила к гипергликемии уже в острой фазе заболевания, развивался инсулит [1], на фоне которого в течение первых 5 дней отмечалось снижение уровня глюкозы в крови, вследствие высвобождения инсулина из поврежденных клеток. В островках Лангерганса при этом определялась лимфоидная инфильтрация [2].

Энтеровирусы (Коксаки А, типа 1, 2, 4 – 11, 16 – 18, 22 – 24, коксаки В типов 1 – 6) являются этиологическими агентами первичных энцефалитов, которые могут вызывать также и представители герпесвирусов (ВПГ – 1,2 типов, ЦМВ, вирус Эпштейн-Барр) [3]. Клинические проявления этих вирусов отличаются значительным разнообразием. Формы с кратковременным или длительным

пребыванием вируса в организме нередко связаны между собой – одна форма переходит в другую, в зависимости от локализации патологического процесса, состояния иммунной системы и антигенного типа вируса [4].

Критерии характеристики формирования аутоиммунных процессов, в том числе и при диабете, связанные с изменением биохимических показателей до сих пор не определены.

Один из механизмов развития аутоиммунных патологий известен как поликлональная активация лимфоцитов лимфотропными вирусами. В этих случаях инфицирование В-клеток вызывает их пролиферацию, усиление продукции антител и генерацию циркулирующих иммунных комплексов, что приводит к повреждению собственных тканей [5]. Вирусы могут быть вовлечены в патогенез СД1, по крайней мере, двумя путями: индуцируя аутоиммунитет против клеток или оказывая прямое повреждающее действие на клетки [6].

Усиление поликлонального IgE ответа считают маркером экспансии Th2-пути дифференциации Th0-лимфоцитов [7]. Переключающими на синтез IgE цитокинами, влияющими на уровень общего IgE и на развитии Th2 – клеток, являются И – 4; И – 13 [8]. Известно, что в регуляции синтеза IgE участвуют гормоны. Кортизол, инсулиноподобный фактор роста I, действует как сигнал для переключения В-лимфоцитов на синтез IgE [9, 10]. По данным зарубежных исследователей [11], существует обратная связь между IgE – опосредованной аллергизацией и СД1. Ряд авторов утверждают, что СД1 характеризуется иммунологической реакцией, в которой доминируют Th1 - клетки, в то время как IgE – опосредованная аллергия связана с Th2 – противовоспалительными цитокинами. Известно, что Th1 – эффекторы CD4⁺ играют существенную роль в противовирусном иммунитете. 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 СД1 [12].

Инфицирование В - лимфоцитов вирусом Эпштейн-Барр (ВЭБ) осуществляется через взаимодействие вирусного оболочечного гликопротеина gp350 (gp340)/220 с комплементарным рецептором II типа CD21 для Cd3 – компонента CR2 [13]. Рецептором для IgE на тучных клетках является CD23.

Выявлена тесная взаимосвязь двух рецепторов, экспрессированных на мембране макрофагов CD21 (рецептор для ВЭБ) и CD23 (рецептор для IgE).

Диагностической значимостью обладают антитела IgG к раннему EA капсидному антигену (IgG EA), к ядерному антигену (IgG ВЭБ NA) и IgM к капсидным антигенам (VCA) вируса. Ранние EA антигены ВЭБ экспрессируются на первых стадиях вирусной репликации в клетках до начала синтеза вирусной ДНК. При формировании зрелого вириона, ядерный антиген IgG ВЭБ NA участвует в образовании нуклеопротеинового комплекса, включающего двуспиральную вирусную ДНК, а капсидный антиген VCA формирует оболочку капсида ВЭБ [14].

Антитела к ядерному антигену IgG ВЭБ NA, экспрессируются на протяжении латентной фазы. После инфицирования типичные IgG ВЭБ NA не обнаруживаются на протяжении недель или месяцев после инфекции, что позволяет проводить

дифференциацию между первичной инфекцией, персистенцией и реактивацией вируса.

Для ядерного антигена вируса Эпштейн-Барр IgG ВЭБ НА определены следующие диагностические закономерности:

1. Отсутствие IgG ВЭБ НА вследствие иммуносупрессии – выраженное иммунодефицитное состояние;
2. Во время болезни, в острой фазе (инфекционный мононуклеоз), IgG ВЭБ НА обычно тоже не обнаруживаются.
3. Очень раннее появление IgG ВЭБ НА в фазу острой первичной инфекции или при реактивации ВЭБ отмечается также отсутствием или низким уровнем капсидного антигена IgM (VCA);
4. Низкие титры IgG ВЭБ НА при реконвалесценции (выздоровлении);
5. Высокие титры IgG ВЭБ НА – выявляются при хронической ВЭБ инфекции, персистенции и реактивации ВЭБ [15, 16].

При ВЭБ инфекции у детей отмечено два типа иммунитета – повышение его активности иммунитета или иммунная дисфункция и недостаточность. [17].

Взаимосвязь биохимических маркеров нарушения толерантности к глюкозе и метаболическая взаимосвязь циркулирующих специфических антител к вирусу Эпштейн-Барр и неспецифических иммуноглобулинов IgE (реагинов), ранее не изучались.

Задача работы: оценить характер изменения взаимосвязи между уровнем гликемии при нарушении углеводного обмена, титра IgG ВЭБ НА, во взаимосвязи с IgE поликлональным ответом (общ. IgE).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 93 ($n = 93$) человек. Уровень глюкозы, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), количество антител к ядерному антигену вируса Эпштейн-Барр (IgG ВЭБ НА), уровень IgE общего определяли у $n = 64$ человек. Результаты исследований 29 человек ($n = 29$) были использованы в качестве контроля уровня IgE общего на фоне нормальных показателей глюкозы и гликозилированного гемоглобина.

Весь контингент был разделен на 5 групп: 1 группа - молодые, здоровые люди (18–24 года), имеющие уровень глюкозы и HbA1c в норме – до 6,1 ммоль/л и до 6,4 % соответственно HbA1c ($n = 18$); 2 группа – люди старше 46 лет, имеющие уровень глюкозы более 8,0 ммоль/л с сахарным диабетом 2 типа ($n = 30$); третья группа – молодые люди 19–22 года с сахарным диабетом 1 типа ($n = 8$); 4 группа возрастных людей, имеющих пограничный уровень глюкозы 6,4–7,6 ммоль/л, свидетельствующий о нарушении толерантности к глюкозе ($n = 9$); 5 группу составили здоровые люди разного возраста, имеющие нормальные показатели глюкозы и HbA1c, которые были взяты в качестве контрольной группы определения уровня только общего IgE ($n = 29$).

Уровень глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом без депротеинизации, использовали набор реагентов

(производитель ООО "Ольвекс Диагностикум", г. Санкт-Петербург). Показатели нормы в соответствии с инструкцией по применению – 4,2–6,1 ммоль/л.

Процентное содержание гликогемоглобина (HbA1c) в крови определяли с помощью набора "Гликогемотест" (г. Москва), который применяют для диагностики латентной (скрытой) формы сахарного диабета. Показатели нормы в соответствии с инструкцией по применению – 4,0–6,2 %.

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

Количество иммуноглобулинов класса G к ядерному антигену вируса Эпштейн-Барр (IgG ВЭБ NA) в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА "ВектоВЭБ - NA - IgG" (ЗАО "Вектор - Бест" г. Новосибирск). Учет титра антител проводили по оптической плотности. Показатели нормы IgG ВЭБ NA в соответствии с инструкцией по применению: отрицательный результат <0,28 единиц оптической плотности (ед. опт. плотн.); сомнительный результат 0,28–0,35 ед. опт. плотн., положительный результат > 0,35 ед. опт. плотн.

Общий IgE в сыворотке крови определяли методом "сэндвич-вариант" одностадийного твердофазного ИФА "ДС - ИФА - IgE общий" (НПО "Диагностические системы" г. Нижний Новгород). Показатели нормы в соответствии с инструкцией по применению: 25–100 кМЕ/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате изучения количества антител к ядерному антигену вируса Эпштейн-Барр (IgG ВЭБ NA) у людей с разным уровнем глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) (n = 67) мы констатировали, что каждую из 4 групп можно разделить на 3 подгруппы: 1 подгруппа составила контингент с количеством антител к IgG ВЭБ NA от 0 до 1 единиц оптической плотности – «нулевое» количество антител; 2 подгруппа – контингент с количеством антител к IgG ВЭБ NA от 1 до 2 ед. опт. плотн.; 3 подгруппа – контингент с титром антител к IgG ВЭБ NA от 2 до 3,5 ед. опт. плотн.

В I группе молодых людей с глюкозой в норме (n = 18), 1 подгруппа, имеющая «нулевое» количество антител к IgG ВЭБ NA (0,265–0,804 ед. опт. плотн., $x_{cp} = 0,515$), составила 4 человека (n = 4). Привлекло внимание, что уровень глюкозы в этой группе у всех был несколько понижен (3,7–4,3 ммоль/л; $x_{cp} = 4,1$) (Таблица 1). Вторая подгруппа имела средний показатель ядерного антигена ($X_{cp} = 1,074$ ед. опт. плотн.) (n = 5) при X_{cp} глюкозы 5,4 ммоль/л, а третья подгруппа n = 9 средний показатель ядерного антигена 2,953 ед. опт. плотн. при глюкозе 5,2 ммоль/л (Таблица 1).

По отношению к общему IgE в контрольной группе №1 (n = 18) наблюдалась следующая закономерность. У подгруппы 1, имеющей «нулевой» средний титр антител к ядерному антигену IgG ВЭБ NA $x_{cp} = 0,515$ ед. опт. плотн. (n = 4), наблюдался так же и очень низкий уровень общего IgE – $x_{cp} = 22,9$ кМЕ/л (Таблица 1). Напомним, что у этих молодых людей средний уровень глюкозы был

понижен, составляя x_{cp} глю – 4,1 ммоль/л. Таким образом, в группе молодых здоровых людей при низком уровне глюкозы (x_{cp} глю – 4,1 ммоль/л), наблюдался низкий титр ядерного антигена IgG ВЭБ НА «0» и очень низкий уровень общего IgE – 22,9 кМЕ/л (Таблица 1).

Таблица 1
Контрольная группа №1. Значения общего IgE и IgG ВЭБ НА у молодых людей при нормальном уровне глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c)

Подгруппы	Распределение пациентов по количеству антител к ядерному антигену ВЭБ (EBNA) с СД 1 типа (n = 18)	Возраст	Количество антител к ядерному антигену ВЭБ [$<0,28$ отр, $0,28 - 0,35$ сомн, $>0,35$ пол]	Глюкоза [4,2-6,1 ммоль/л]		Общий IgE [25-100 кМЕ/л]
				HbA1c (%)		
1п/г	n = 4	21	0,515	4,1	4,5	22,9
2п/г	n = 5	22	1,074	5,4	5,0	140,2
3п/г	n = 9	19	2,953	5,2	4,8	112,1

Для анализа показателей контроля общего IgE, мы получили результаты у людей разного возраста с нормальными показателями глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – контрольная группа №5 (n = 29) (Таблица 2) [18, 19]. Из таблицы видно, что средний уровень общего IgE у здоровых людей разного возраста довольно высокий и составляет x_{cp} – 103 кМЕ/л, несмотря на то, что в инструкции по применению, норму рассматривают от 25 до 100 кМЕ/л. Очевидно, что баланс вариаций уровня общего IgE может отражать определенные индивидуальные метаболические особенности, связанные с тем или иным патологическим процессом.

Таблица 2
Контрольная группа №5. Значения общего IgE у людей разного возраста, имеющих нормальный уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) ($X \pm m$) (n = 29)

Глюкоза [4,2 – 6,1 ммоль/л]	HbA1c [4 – 6,2%]	Общий IgE [25 – 100 кМЕ/л]
4,96 ± 0,23	5,23 ± 0,11	103,2 ± 44,48

Подгруппа №2 группы №1 (молодые здоровые люди) (Таблица 1), имеющие средний титр антител x_{cp} – 1,074 ед. опт. плотн. (n = 5) имели весьма повышенный уровень общего IgE – 140 кМЕ/л. В подгруппе №3 при титре антител IgG ВЭБ НА

x_{cp} 2,953 ед. опт. плотн. – общий IgE составил 112 кМЕ/л. Если определить средний показатель общего IgE в подгруппах, имеющих титр IgG ВЭБ NA > 1 (подгруппы 2+3, группы №1), то общий IgE составил x_{cp} – 126 кМЕ/л.

Таким образом, у здоровых молодых людей в 1 группе примечательным является то, что пониженный уровень глюкозы x_{cp} – 4,1 ммоль/л сочетается с низким количеством («0») антител к ядерному антигену вируса Эпштейн-Барр и минимальным общим IgE (x_{cp} – 22,9 кМЕ/л). Повышение титров IgG ВЭБ NA > 1 влечет закономерное повышение общего IgE (x_{cp} – 126 кМЕ/л).

Группа №3 (Таблица 3) молодых людей с сахарным диабетом 1 типа (n = 8). Отмечено, что она вообще не включала в себя подгруппу с "нулевым" титром антител к ядерному антигену. Среди них наблюдалась подгруппа 2 с титром x_{cp} IgG ВЭБ NA – 1,167 ед. опт. плотн. (n = 4) и уровнем общего IgE – 143 кМЕ/л, что сопоставимо с группой молодых здоровых людей группы 1, по всей видимости, свидетельствующее о приемлемо работающих компенсаторных механизмах, при приеме инсулина. А также подгруппа 3 с x_{cp} ядерного антигена – 3,108 ед. опт. плотн. (n = 4). У этой подгруппы уровень IgE общего был низким – 43 кМЕ/л, сопоставимым со здоровыми молодыми людьми с "нулевым" уровнем антигена, что является косвенным показателем иммуносупрессии. Таким образом, параметры показателей антител к IgG ВЭБ NA и общего IgE имели обратную зависимость у молодых людей с нормальными показателями глюкозы, и у людей с сахарным диабетом 1 типа.

Возникает предположение, что высокий уровень АТ к IgG ВЭБ NA («3») при высоком уровне глюкозы и диабете вызывает иммунодефицитное состояние, аналогичное, как у молодых здоровых людей с «0» уровнем антител при нормальной глюкозе. Если у молодых людей с нормальным уровнем глюкозы наблюдался дефицит общего IgE, при "нулевом" титре ядерного антигена, то у молодых людей с СД 1 типа дефицит общего IgE наблюдался при высоком титре антител к ядерному антигену – x_{cp} – 3,108 ед. опт. плотн.

Таблица 3

Группа №3. Значения общего IgE и уровня антител к ядерному антигену вируса Эпштейн - Барр у людей с сахарным диабетом 1 типа (x_{cp} 11,0 ммоль/л)

Подгруппы	Распределение пациентов по количеству антител к ядерному антигену ВЭБ с СД1 (n = 7)	Возраст	Глюкоза [4,2 – 6,1 [ммоль/л]		Количество антител к ядерному антигену ВЭБ [<0,28 отр, 0,28 - 0,35 сомн, >0,35 пол]	Общий IgE [25–100 кМЕ/л]
			HbA1c (%)			
2п/г	n = 4	21	9,8	12,0	1,167	143
3п/г	n = 4	21	12	17,4	3,108	43

Группа №2 взрослых людей с сахарным диабетом 2 типа (n = 30) (Таблица 4), имеющая средний уровень глюкозы более 8,0 ммоль/л и HbA1c более 6,8 % так же имела полностью обратную зависимость по отношению к "нулевому" титру контрольной группы №1, диабетика с "нулевым" титром антител (n = 5) имели самый высокий уровень общего IgE (x_{cp} – 204 кМЕ/л) по сравнению со всем остальным контингентом, что в два раза выше верхней границы нормы; подгруппа 2 с x_{cp} – 1,2 ед. опт. пл. (n = 4) имела IgE общий 82 кМЕ/л; а с x_{cp} – 3,0 ед. опт. плотн. (n = 21) – 98 кМЕ/л. Необходимо отметить, что количество людей с СД 2 типа, имеющих высокий уровень IgG ВЭБ НА с (титр 3,0 ед. опт. пл.), было наибольшим. Из 30 человек 21 имели титр «3,0» ед. опт. плотн. IgG ВЭБ НА, что составило 70 % (Таблица 4) всего контингента, имеющего диагноз СД2.

Таким образом, мы можем констатировать, что наблюдается обратная зависимость между титром антител IgG ВЭБ НА и уровнем общего IgE при высоком уровне глюкозы (диабете) и у здоровых людей. При диабете низкий титр IgG ВЭБ НА сочетается с высоким титром общего IgE (Рис. 1).

В группе с нормальным уровнем глюкозы, которую составили молодые люди до 30 лет (группа №1), при "нулевом" титре IgG ВЭБ НА наблюдался самый низкий уровень IgE.

Таблица 4

Группа №2. Значения общего IgE и уровня антител к ядерному антигену вируса Эпштейн-Барр у людей с сахарным диабетом 2 типа x_{cp} глю > 8,0 ммоль/л (x_{cp} HbA1c 16-19 %)

Подгруппы	Распределение пациентов по количеству антител к ядерному антигену ВЭБ с СД1 (n = 30)	Возраст	Глюкоза [4,2 – 6,1 ммоль/л]		Количество антител к ядерному антигену ВЭБ [$<0,28$ отр, 0,28 - 0,35 сомн, $>0,35$ пол]	Общий IgE [25 - 100 кМЕ/л]
			HbA1c (%)			
1п/г	n = 5	64	11,8	16,0	0,435	204
2п/г	n = 4	62	13,0	19,0	1,254	82
3п/г	n = 21	51	12,1	13,8	3,134	98

В группе "риска" группа №4 или переходной группе (глю > 6,0 ммоль/л), имеющей тенденцию к нарушению толерантности к глюкозе, но не имеющей диабета (Таблица 5), наблюдалась почти такая же картина как при нормальном уровне глюкозы. Низкий уровень IgE наблюдался при "нулевом" и «единичном» титре антител (x_{cp} – 58,4 и 37,6 кМЕ/л соответственно). Интересно, что при нарушении толерантности, при титре IgG ВЭБ НА «2» ед. опт.плотн. наблюдался низкий IgE (x_{cp} – 37,6), в отличие от здоровых людей, у которых при титре «2» уже отмечался всплеск общего IgE (x_{cp} – 140). Однако максимальный всплеск общего

IgE наблюдался при титре антител к ядерному антигену вируса Эпштейн-Барр – 3,0 ед. опт. плотн. (x_{cp} – 135,6 кМЕ/л), что несколько отличается от группы контроля (x_{cp} 112 кМЕ/л). Причем титр IgG «3» наблюдается у 7 человек из 9, попавших в эту выборку, то есть 80 %, что подтверждает данные по сахарному диабету, где IgG «3» наблюдался у лиц с высокой глюкозой.

Группа герпес – вирусных инфекций, к которым относятся и энтеровирусы или по другой классификации – вирусы первичных энцефалитов [3], эпидемии которых отмечаются на территории нашей страны, включая инфекционный мононуклеоз (ВЭБ), в последнее время становятся, очевидно, диагностируемыми благодаря ПЦР, ИФА диагностике и симптомокомплексу, тривиально описываемому как «грипп» или ОРВИ. Уже давно известно, что эти инфекции относятся к группе неуправляемых инфекций, при которых неэффективна специфическая профилактика (вакцинация), что, безусловно, влияет на уровень заболеваемости [20, 21].

Таблица 5

Группа №4. Значения общего IgE и уровня антител к ядерному антигену вируса Эпштейн-Барр у людей с уровнем глюкозы 6,4-7,6 ммоль/л (HbA1c 6,2 – 7 %)

Подгруппы	Распределение пациентов по количеству антител к ядерному антигену ВЭБ с СД1 (n = 9)	Возраст	Глюкоза [4,2 –6,1] ммоль /л		Количество антител к ядерному антигену ВЭБ [<0,28 отр, 0,28 - 0,35сомн, >0,35 пол]	Общий IgE [0 - 100 кМЕ/л]
			HbA1c (%)			
1п/г	n = 1	62	6,6	7,0	0,689	58,4
2п/г	n = 1	61	6,4	6,2	1,810	37,6
3п/г	n = 7	69	6,9	7,0	3,153	135,6

На данный момент практически отсутствуют данные по изменению показателей иммуно – биохимического статуса при латентной инфекции вируса Эпштейн-Барр. Возникновение и характер возможной «аллергической» реакции на углеводы также не описан. Поэтому на наш взгляд весьма актуальным является оценка степени зависимости возникновения нарушений углеводного обмена и диабета от интенсивности продукции антител класса IgG к ядерному антигену ВЭБ (IgG ВЭБ NA) и антител класса общего IgE, что косвенно может оценить «аллергическую» реакцию на углеводы при инфекции. Проведенный анализ позволил конкретизировать отдельные критерии формирования аутоиммунных процессов, касающихся взаимодействия антител различных классов при нарушении метаболизма глюкозы и инсулина.

Поскольку В-лимфоциты сами по себе являются защитными клетками организма, заражение их вирусом приводит к подрыву иммунитета. Однако, сами

зараженные лимфоциты достаточно быстро и эффективно уничтожаются клеточными системами защиты – Т-лимфоцитами, Т-супрессорами и НК-лимфоцитами. Однако, при иммунодефиците их количество столь мало, что сдерживать развитие инфекции они не могут.

Показано, что IgG EA (ранние антигены) в сыворотке крови связаны с усилением активности воспаления [22]. Известно, что падение уровня IgE так же связано с воспалительной реакцией, повышение IgE с каскадом аллергических противовоспалительных цитокинов.

В статье представлены результаты определения уровня специфических противовирусных иммуноглобулинов IgG к нуклеарному (ядерному) антигену (ВЭБ NA) в сыворотке крови, а также частоты встречаемости высоких титров в зависимости от степени нарушения углеводного обмена и уровня индукции IgE-поликлонального ответа.

Для анализа зависимости продукции IgG ВЭБ NA при разном уровне глюкозы в крови мы применили подход градации высоких («3») и нулевых («0») титров IgG ВЭБ NA во взаимосвязи с IgE-поликлональным ответом при нарушении толерантности к глюкозе.

Известно, что полное отсутствие IgG ВЭБ NA свидетельствует об иммуносупрессии и иммунодефиците, высокие титры – о хроническом ВЭБ. Нами установлено, что из 30 человек с сахарным диабетом 2 типа (x_{cp} глю – 12,1 ммоль/л) – 21 человек (70 %) имели высокие титры к IgG ВЭБ NA (x_{cp} – 3,134), что свидетельствует об активной персистенции вируса, при этом наблюдается значительное понижение общего IgE в 2 раза, это свидетельствует о развитии воспалительного процесса. Нулевые титры IgG ВЭБ NA (x_{cp} – 0,435) при СД2 можно характеризовать как иммуносупрессию и наблюдать активную алергизацию IgE (204 кМЕ/л). Таким образом, отношения IgG ВЭБ NA и IgE являются антагонистическими при СД2 (Рис. 1).

При нормальном уровне глюкозы, наоборот, «0» титры – (x_{cp} 0,515 ед. опт. плотности) сопровождаются очень низким IgE (x_{cp} – 23 кМЕ/л) и по мере повышения IgG ВЭБ NA возрастает уровень IgE (аллергическая реакция) (x_{cp} – 124 кМЕ/л). Таким образом, при отсутствии диабета, взаимодействие IgG и IgE соответственно носит прямой параллельный характер (Рис. 1).

На наш взгляд полученные нами результаты подтверждают данные о том, что в норме, связывание ВЭБ с CD21 усиливает экспрессию CD23 – низкоаффинного рецептора для IgE [23]. Что и наблюдается при нормальном уровне глюкозы в нашем эксперименте при x_{cp} IgG ВЭБ NA – 2,5, общий IgE – 126 кМЕ/л (Таблица 1).

В настоящее время известно, что связывание ВЭБ с CD21 усиливает экспрессию рецептора CD23 для IgE. Компьютерный анализ показывает, что CD23 – это низкоаффинный рецептор для IgE (Fc – эpsilon RII) – является гликопротеиновым рецептором типа C, содержит домен, характерный для Ca-зависимых углеводсвязывающих белков, а также 1 потенциальный сайт N гликозилирования [23]. Анализ уже известного биохимического строения этого рецептора позволяет с высокой степенью вероятности предположить его метаболическое участие в углеводном обмене. Экспрессия рецепторов для IgE на

АНАЛИЗ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ НА ФОНЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИТРОВ ...

клетках островков Лангерганса, в частности: FCER1, CD14, FCER2 (CD23) и участие этих рецепторов в созревании клеток островков Лангерганса, свидетельствуют, что они могут быть опосредованными маркерами нарушений углеводного обмена разной степени тяжести, а связь CD23 с рецептором CD21 для ВЭБ на макрофагах, свидетельствуют о тесных конкурентных механизмах, которые обосновывают актуальность научных исследований в этом направлении. CD21 это гликопротеин, внеклеточная часть состоит из 15–16 доменов, имеющих гомологичную структуру и характерных для белков, контролирующую систему комплемента. В цитоплазматической части есть потенциальные сайты фосфорилирования. В молекуле имеется 11–12 потенциальных мест N-гликозилирования.



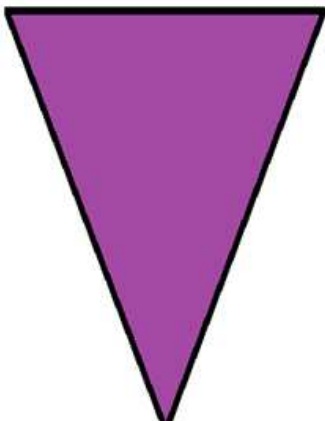

	Уровень глюкозы (ммоль/л)			
	5,0 (Ср 4,9)	6,4 (Ср 5,9)	8,0 (Ср 7,9)	11,0 (Ср 10,9)
	Нормальная группа	Переходная группа	СД2	СД1
Общий IgE	22	58	204	143
Титр антител IgG ВЭБ NA 0 - 1 ед. оп. плотн				
Титр антител IgG ВЭБ NA 1 - 2 ед. оп. плотн				
Титр антител IgG ВЭБ NA 2 - 3,5 ед. оп. плотн				
Общий IgE	126	95	90	43

Рис. 1. Значения общего IgE при различном уровне антител класса G к ядерному антигену Эпштейн-Барр в группах с нормальными показателями глюкозы и при сахарном диабете.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Найдена взаимосвязь между показателями углеводного обмена, уровнем поликлонального IgE ответа и противовирусных иммуноглобулинов G к нуклеарному (ядерному) антигену (NA) вируса Эпштейна-БАР (ВЭБ), что сочетается с данными литературы об экспрессии рецепторов для IgE-CD23, после связывания ВЭБ с его специфическим рецептором CD-21.

2. Установлено, что при нормальном уровне глюкозы повышение IgE соответствует повышению IgG ВЭБ NA, т.е. носит характер прямой параллельной зависимости. Однако, при сахарном диабете 1 и 2 типов, эта зависимость приобретает обратный характер, т.е. при высоком титре IgG ВЭБ NA, резко падает уровень IgE общего.
3. Показано, что сахарный диабет 1 и 2 типа сопровождается в основном высоким титром IgG ВЭБ NA (Хср – 3,134) у пациентов, имеющих низкие показатели IgG ВЭБ NA (Хср – 0,435), наблюдались высокие цифры IgE (аллергический путь) (IgЕср 143-204 к МЕ/А)
4. Таким образом, при сахарном диабете высокие титры IgG ВЭБ NA и низкий уровень IgE свидетельствуют о воспалительном процессе, вызванном персистенцией вируса, а «нулевые» значения IgG ВЭБ NA свидетельствуют об иммуносупрессии при сахарном диабете и развитии иммунной системы по аллергическому пути, что может быть использовано для прогнозирования тяжести течения СД.

Список литературы

1. Hermitte L. Paradoxical lessening of autoimmune process in non – obese diabetic mice after infection with the diabetogenic variant of encephalomyocardite virus / L. Hermitte, B. Vialettes, P. Naquet et al. // Eur. J. Immunol. – 1990. – Vol. 20. – P. 1287–1303.
2. Serrese D. V. Acceleration of type 1 diabetes by a coxackie virus infection requires a pruxistiny critical is lets / D. V. Serrese, E. W. Oftendorfer, T. M. Ellis et.al. // Diabetes. – 2000. – Vol. 49. – P. 708–711.
3. Баринский И. Ф. Лечение вирусных инфекций ЦНС. Арбовирусы и Арбовирусные инфекции / И. Ф. Баринский, Л. М. Алимбарова // Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Арбовирусы» и научно-практической конференции Арбовирусы и арбовирусные инфекции», Астрахань. – 2006. – С. 35–37
4. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Иваков – Санкт-Петербург.: СпецЛит, 2015.
5. Ferri C. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia / C. Ferri, A. L. Zighago // Curr Opin Rheumatol. – 2000. – № 12(1). – P. 53–60
6. Jun H. S. A new look at viruses in type 1 diabetes / H. S. Jun, J. W. Yoon // Diabetes Metab.Res.Rev. – 2003. – Vol. 19. – P. 8–31
7. Ehigiator H. Extract of Nippostrongylus brasiliensis 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.
8. Jelinek D. Regulation of B lymphocyte differentiation / D. Jelinek // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2000. – Vol. 84. – P. 375–85.
9. Jabara H. Sequential switching from μ to ϵ via $\gamma 4$ in human B cells stimulated with IL-4 and hydrocortisone / H. Jabara, R. Loh, N. Ramesh et al. // J.Immunol. – 1993. – Vol. 151. – P. 4528–33.
10. 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. 727–32.
11. Klamt S. Association between IgE mediated allergies and diabetes mellitus tope 1 in children and adolescents / S. Klamt, M. Vogel, A. Hiemisch, F. Prensels, S. Zachariae, U. Ceglariik, I. Thiery, W. Kiess // Pediatric Diabetes. – 2015. – Vol. 16. – P. 493–503.
12. 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.
13. Obar I. I. Different functional capacities of latent and lytic-antigen-specific CD8+ T-cells in murine gamma herpes virus infection / I. I. Obar, S. G. Crist, D. C. Gondbek, E. I. Usherwood // I.Immunol. – 2004. – Vol. 172920. – P. 1213–1220

14. Hess R. D. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years / R. D. Hess // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42(8). – P. 3381–3387
15. Малашенкова И. К. Принципы иммунокорректирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической вирусно-бактериальной инфекцией / И. К. Малашенкова, Н. А. Дидковский // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 21. – С. 973–977.
16. Brander C. Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses / C. Brander, B. Walker // Current Opinion in Microbiology. – 2000. – № 3. – P. 379–386
17. Malkin I. E. Epidemiology herpes simplex infection developed countries / I. E. Malkin // Herpes. – 2004. – Vol. 11. – P. 2–23.
18. 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. – 19(6). – С. 789–796.
19. 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.
20. Егорова О. Н. Значение антител к герпетическим вирусам, определяемых у больных с ревматическими заболеваниями / О. Н. Егорова, Р. М. Балабанова, Г. Н. Чувиров // Тер. архив. – 1998. – Т. 70, № 5. – С. 41–45.
21. Brander C. Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses / C. Brander, B. D. Walker. // Current Opinion in Microbiology. – 2000. – Vol. 3. – P. 379–386.
22. Kumura H. Identification of Epstein-Barr virus (EBV - infected lymphocytes up types by flow cytometric in sit hybridization in EBV associated lymph proliferative diseases / H. Kumura // I.Infect.Dis. – 2009. – Vol. 200(7). – P. 1078–1087.
23. Хаитов Р. М. Система маркерных антигенов CD / Р. М. Хаитов // М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013.

ANALYSIS OF THE GLYCEMIA LEVEL AGAINST THE BACKGROUND OF ANTIBODY TITER CHANGE TO THE NUCLEAR ANTIGEN OF THE EPSTEIN-BARR VIRUS AND IGE-POLYCLONAL RESPONSE

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 study is devoted to assessing the dependence of diabetes on the level of production of IgG antibodies to the nuclear antigen of the Epstein-Barr virus (IgG EBV NA) and the polyclonal IgE response. The analysis allowed to specify specific criteria for the formation of autoimmune processes relating to the interaction of antibodies of different classes in the violation of the metabolism of glucose and insulin. It was shown that out of 30 patients examined with a diagnosis of 2DM, 21 people (70 %) had high ELISA IgG titers EBV NA (Xa – 3.134 units of optical density), while there was a 2 – fold decrease in total IgE, which indicates the formation of the inflammatory process. If titers (from 0 to 1 unit density) are observed in T2DM. IgG EBV NA (Xa – 0.435) is immunosuppression, then active allergization is observed (Xa total IgE – 204 kMU/l) and

the formation of an anti – inflammatory reaction, that is, 2DM IgG ratio EBV NA and IgE are antagonistic.

With a normal glucose level in the absence of diabetes, an increase in the IgG level of EBV NA (from 0.515 to 3.500 units of optical density) leads to a smooth increase in IgE (or – 23 kMU/l to 124 kMU/l).

The relationship between the indicators of carbohydrate metabolism, the level of polyclonal IgE response and antiviral immunoglobulins G to the nuclear (nuclear) antigen (NA) of the Epstein-Barr virus (EBV) was found, which is combined with the literature data on the expression of receptors for IgE-CD23, after binding of EBV with its specific CD-21 receptor.

It was found that at normal glucose levels, an increase in IgE corresponds to an increase in IgG of EB NA, i.e. it has the character of a direct parallel dependence. However, with DM types 1 and 2, this dependence becomes reversed, i.e. with a high IgG titer of EB NA, the level of total IgE drops sharply. It was shown that DM1 and DM2 are mainly accompanied by a high titer of IgG EBV NA (Xsr – 3,134) in patients with low IgG EBV NA (Xsr – 0,435), high numbers of IgE (allergic pathway) were observed (IdEsr 143-204 to ME/A) Thus, in diabetes mellitus, high IgG EB NA titers and low IgE levels indicate an inflammatory process caused by the persistence of the virus, and "zero" values of IgG EB NA indicate immunosuppression in diabetes mellitus and the development of the immune system along the allergic pathway, which can be used to predict the severity of diabetes.

Keywords: IgE, specific IgE, total IgE, carbohydrate metabolism disorders, diabetes mellitus, EBV, Epstein-Barr virus, antibody titer.

References

1. Hermitte L., Vialettes B., Naquet P. et al. Paradoxical lessening of autoimmune process in non - obese diabetic mice after infection with the diabetogenic variant of encephalomyocardite virus. *Eur. J. Immunol*, **20**, 1287 (1990).
2. Serrese D. V. Oftendorfer E. W., Ellis T. M. et.al. Acceleration of type 1 diabetes by a coxackie virus infection requires a pruxistiny critical is lets. *Diabetes*, **49**, 708 (2000).
3. Barinskiy I. F., Alimbarova L. M. *Treatment of viral infections of the central nervous system. Arboviruses and Arbovirus infections*. Materials of the expanded plenum of the «infections» problem committee and the scientific and practical conference «Arboviruses and Arbovirus infections» [Lechenie virusnykh infektsiy TsNS. Arbovirusy i Arbovirusnye infektsii. Materialy rasshirennogo plenuma problemnoy komissii «Arbovirusy» i nauchno-prakticheskoy konferentsii « Arbovirusy i Arbovirusnye infektsii »]. Astrakhan, 35 (2006). (in Russian)
4. Isakov V. A., Archipova E. I., Ivakov D. V. *Human herpesvirus infections*. [Gerpesvirusnye infektsii cheloveka].(St. Petersburg: SpetsLit, 2015). (in Russian)
5. Ferri C., Zighago A. L. Relation between in fection an dauto immunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol*, **12(1)**, 53 (2000).
6. Jun H. S., Yoon J. W. A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes Metab.Res.Rev*, **19**, 8 (2003)
7. Ehigiator H., Stadnyk A., Lee T. Extract of *Nippostrongylus brasiliensis* stimulates polyclonal type – 2 immunoglobulin response by inducing de novo class switch. *Infect. Immunol*, **68**, 4913 (2000).
8. Jelinek D. Regulation of B lymphocyte differentiation. *Ann. Allergy Asthma Immunol*, **84**, 375 (2000).
9. Jabara H., Loh R., Ramesh N. et al. Sequential switching from μ to ϵ via $\gamma 4$ in human B cells stimulated with IL-4 and hydrocortisone. *J.Immunol*, **151**, 4528 (1993).
10. Kimata H., Fujimoto M. Growth hormone and insulin – like growth factor 1 induce IgE and IgG4 production by human B cells. *J. Exp. Med*, **180**, 727 (1994).

11. Klamt S., Vogel M., Hiemisch A., Prensel F., Zachariae S., Ceglari U., Thiery I., Kiess W. "Association between IgE mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents". *Pediatric Diabetes* **16**, 493 (2015).
12. Roer V. O. The role of T cells in the pathogenesis of type 1 diabetes: from causes to treatment. *Diabetologiya*, **46**, 305 (2003). (in Russian)
13. Obar I. I., Crist S. G., Gondbek D. C., Usherwood E. I. Different functional capacities of latent and lytic – antigen – specific CD8+ T-cells in murine gamma herpes virus infection, *J. Immunol.*, **172**(20), 1213 (2004).
14. Hess R. D. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J. Clin. Microbiol.*, **42**(8): 3381 (2004).
15. Malashenkova I. K., Didkovsky N. A. Principles of immunocorrective therapy of secondary immunodeficiencies associated with chronic viral-bacterial infection. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, **10**(21), 973 (2002) (in Russian).
16. Brander C., Walker B. Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses. *Current Opinion in Microbiology*, **3**, 379 (2000).
17. Malkin I. E. Epidemiology herpes simplex infection developed countries. *Herpes*, **11**, 2 (2004).
18. Telesmanich N. R., Konovalchik M. A., Mikashinovich Z. I. et al. Blood group antigen-dependent features of polyclonal IgE-response in carbohydrate metabolic disorders. *Meditsinskaya immunologia*, **19**(6): 789 (2017) (in Russian)
19. 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)
20. Egorova O. N., Balabanova R. M., Chuvirov G. N. The value of antibodies to herpetic viruses determined in patients with rheumatic diseases, *Ter. arkhiv*, **70**(5): 41 (1998) (in Russian)
21. Christian Brander and Bruce D Walker. Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses. *Current Opinion in Microbiology*, **3**, 379 (2000).
22. Kumura H. Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes up types by flow cytometric in situ hybridization in EBV associated lymph proliferative diseases. *J. Infect. Dis.*, **200**(7), 1078 (2009).
23. Haitov R. M. *System of marker CD antigens*, 280 p. (M.: GEOTAR-Media, 2013). (in Russian).