

Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В.

Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксинового иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», 295006, г.Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

Цель исследования — определение содержания сывороточных антиэндотоксинового антител разных классов у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с анализом взаимосвязей между уровнями антител и концентрацией С-реактивного белка в крови. **Методика.** Проведено лабораторное обследование больных сахарным диабетом 1 типа ($n = 51$) и 2 типа ($n = 60$). Диагноз «сахарный диабет 1 или 2 типа» был поставлен в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения. В контрольную группу вошло 49 здоровых лиц, у которых в анамнезе не было каких-либо хронических заболеваний, а на момент обследования отсутствовали клинические проявления острой инфекционной патологии. По полу и возрасту группа контроля соответствовала группам больных сахарным диабетом. У всех обследованных методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрацию С-реактивного белка в крови и уровни сывороточных антиэндотоксинового антител классов А, М и G. **Результаты.** С помощью кластерного анализа установлено, что у 40,8% больных сахарным диабетом 1 типа повышенная концентрация С-реактивного белка в крови ассоциирована с существенным снижением уровней сывороточных антиэндотоксинового антител классов А, М и G. У 56,7% больных сахарным диабетом 2 типа с повышенной концентрацией С-реактивного белка в уровне сывороточных антиэндотоксинового антител классов А и М статистически значимых отличий от нормы не выявлено, а уровни антиэндотоксинового антител класса G были статистически значимо повышены. Вместе с тем, активизация воспаления с дальнейшим возрастанием содержания С-реактивного белка в крови у больных сахарным диабетом 2 типа сопровождается значительным увеличением уровней сывороточных антиэндотоксинового антител классов А и G, а также тенденцией к снижению уровней антиэндотоксинового антител класса М. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о наличии взаимосвязей между низкоинтенсивным воспалением и иммунным ответом на эндотоксины энтеробактерий при сахарном диабете 1 и 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, воспаление, эндотоксин, антиэндотоксिन, антиэндотоксिन, С-реактивный белок

Для корреспонденции: Гордиенко Андрей Иванович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., e-mail: uu4jeu@mail.ru

Для цитирования: Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В. Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксинового иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(3): 61–67.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.04.2016

Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V.

Changes of humoral anti-endotoxin immunity and low-intensity inflammation in diabetes mellitus type 1 and 2

«V.I. Vernadsky Crimean Federal University», «Medical Academy named after S.I. Georgievsky», 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295006, Russia

The purpose. Investigate the levels of different classes serum anti-endotoxin antibodies in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 and to hold the cluster analysis of the relationship between the individual levels of such antibodies and the concentration of C-reactive protein in the blood. **Methods.** We examined 51 patients with diabetes mellitus type 1 and 60 patients with diabetes mellitus type 2. The diagnosis of diabetes mellitus type 1 or type 2 has been delivered in accordance with the criteria of the World Health Organization. The control group included 49 healthy people who have not a history of any chronic disease, and the clinical manifestations of acute diseases were absent at the time of the survey. By sex and age, the control group of healthy people matched to a group of patients with diabetes type 1 and type 2. The concentration of C-reactive protein in the blood and the levels of serum anti-endotoxin antibodies of different classes (A, M and G) was determined by ELISA. **Results.** Using cluster analysis revealed that 40.8% of patients with type 1 diabetes increased concentration of C-reactive protein in the blood is associated with a significant reduction of levels of serum anti-endotoxin antibody

ies classes A, M and G. In 56.7% of patients with type 2 diabetes the high concentration of C-reactive protein in the blood levels of serum anti-endotoxin antibody classes A and M were not significantly different from the normal values, but the levels of serum anti-endotoxin antibodies of class G were significantly increased. The activation of inflammation with a further increase of C-reactive protein in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus accompanied by a significant increase in levels of serum anti-endotoxin antibodies classes A and G, and also a tendency to reduce of levels anti-endotoxin antibodies class M. **Conclusion.** The results suggest about the relationship between low-intensity inflammation and immune response to enterobacterial endotoxins in patients with diabetes mellitus type 1 and 2.

Keywords: diabetes mellitus; inflammation; endotoxin; anti-endotoxin antibodies; C-reactive protein

For citation: Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V. Changes of humoral anti-endotoxin immunity and low-intensity inflammation in diabetes mellitus type 1 and 2. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (3): 61–67. (in Russ).

For correspondence: Andrey I. Gordienko, Ph.D (Biological Sciences), Senior Researcher; «V.I. Vernadsky Crimean Federal University», «Medical Academy named after S.I. Georgievsky», 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295006, Russian Federation, e-mail: uu4jey@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Gordienko A.I, 0000-0002-1475-6138

Beloglazov V.A., <http://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Kubyshkin A.V., <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Received 01.04.2016

Введение

Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете (СД) являются основной причиной инвалидизации и летальности [1]. При этом дисфункцию эндотелия и быстрое прогрессирование атеросклеротических изменений связывают с хроническими низкоинтенсивными воспалительными процессами (ХНВП) в интима сосудов [2]. Одним из экзогенных факторов, способных поддерживать ХНВП при многих патологических процессах, может быть эндотоксин (ЭТ) кишечного происхождения [3–5]. По данным литературы, у значительной части (до 80%) больных СД диагностируется широкий спектр гастроэнтерологических расстройств [6], вследствие нарушения целостности кишечного барьера и избыточного попадания ЭТ в порталный и системный кровотоки [7].

В нейтрализации биологической активности ЭТ, его клиренсе и предотвращении развития эндотоксиновой агрессии (ЭА) важную роль играют иммунные механизмы, реализуемые при участии антиэндотоксиновых антител (анти-ЭТ-АТ) [5, 8–10]. Можно предположить, что у больных СД ослабленный гуморальный иммунный ответ на кишечный ЭТ может косвенно способствовать поддержанию ХНВП, протекающих при участии кишечного ЭТ.

Цель работы — оценка содержания сывороточных анти-ЭТ-АТ разных классов у больных СД 1 и 2 типа с последующим кластерным анализом (КА) взаимосвязей между индивидуальными уровнями таких антител и концентрацией С-реактивного белка (СРБ) в крови.

Методика

В 1-ю группу включено 26 женщин и 25 мужчин с клиническим диагнозом «сахарный диабет типа 1» (СД-1), требующий введения инсулина. Диагноз СД-1 был верифицирован в соответствии с критериями ВОЗ [11]. У больных отмечались следующие осложнения: непролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический артериоз нижних конечностей, хроническая артериальная недостаточность (0–1-я степень), диабетическая полинейропатия, диабетическая нефроангиопатия (микроальбуминурическая или протеинурическая стадия).

Группу 2-ю составили 32 женщины и 28 мужчин с клиническим диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» (СД-2); диагноз был поставлен в соответствии с критериями ВОЗ [11]. Все обследованные женщины находились в состоянии менопаузы. У больных отмечались следующие осложнения: непролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический артериоз нижних конечностей, хроническая артериальная недостаточность (0–1-я степень), диабетическая полинейропатия, диабетическая нефроангиопатия (микроальбуминурическая или протеинурическая стадия), дисметаболическая кардиомиопатия, симптоматическая артериальная гипертензия, сердечная недостаточность 1-й степени. Больные обеих групп находились на стационарном лечении в эндокринологическом отделении КРУ «КБ им. Н.А. Семашко» (г.Симферополь).

В контрольную группу вошло 49 здоровых лиц, у которых в анамнезе не было каких-либо хронических заболеваний, а на момент проведения обследования отсутствовали клинические проявления острой инфекционной патологии. По полу и возрасту контрольная группа соответствовала группам больных СД-1 и СД-2.

Сыворотку периферической крови получали общепринятым способом и хранили при 25°C. Уровни сывороточных антиэндотоксиновых антител (анти-ЭТ-АТ) классов А, М и G определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) [12] с использованием в качестве антигена липополисахарида *Escherichia coli* K235 (Sigma Chem. Co., USA). Концентрацию СРБ в крови определяли методом ИФА (hsCRP ELISA, DRG International Inc., USA); содержание в крови общих иммуноглобулинов разных классов оценивали микротурбидиметрическим методом [13].

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., USA).

При проведении кластерного анализа (КА) применяли агломеративно-иерархический алгоритм Варда (Ward's method) и метрику City-block (Manhattan) в качестве матрицы расстояний, а также итерационный метод k-средних Мак-Кина [14, 15].

Результаты и обсуждение

Установлено, что у больных СД-1 по группе в целом на фоне практически нормального содержания сывороточного анти-ЭТ-IgA уровни сывороточных анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG были статистически значимо ниже (на 42,4 и 26,8% соответственно), чем у здоровых людей (табл. 1). Вместе с тем, концентрация общего IgA и общего IgM в крови больных СД-1 была значимо выше (на 18,2 и 16,7% соответственно) контрольного уровня, тогда как концентрация общего IgG в среднем статистически значимо не отличалась от контроля (табл. 2).

У больных СД-2 по группе в целом (табл. 1) при практически нормальном содержании сывороточных анти-ЭТ-IgM средние уровни сывороточных анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgG были статистически значимо выше, чем у здоровых (на 98,9 и 45,5% соответственно). Концентрация общего IgA в крови больных СД-2 в среднем не отличалась от величины этого показателя у здоровых лиц, тогда как содержание общего IgM и общего IgG по сравнению с нормой было статистически значимо снижено на 16,7 и 7,6% соответственно (табл. 2). Вместе с тем концентрация СРБ в крови у больных СД-1 и СД-2 по группам в целом была статистически значимо повышена по сравнению с нормальным значением этого показателя в среднем (на 45,7 и 75,0% соответственно) (табл. 2).

Таблица 1

Средние уровни сывороточных анти-ЭТ-АТ разных классов у больных СД и здоровых людей (M ± m)

Группа	Анти-ЭТ-АТ, усл. ед.		
	Анти-ЭТ-IgA	Анти-ЭТ-IgM	Анти-ЭТ-IgG
Больные сахарным диабетом 1 типа (n = 51)	0,225 ± 0,018 p0>0,5 p1<0,001	0,152 ± 0,014 p0<0,001 p1<0,01	0,356 ± 0,025 p0<0,015 p1<0,01
Больные сахарным диабетом 2 типа (n = 60)	0,531 ± 0,033 p0<0,001	0,240 ± 0,019 p0>0,05	0,707 ± 0,035 p0<0,001
Здоровые люди (n = 49)	0,279 ± 0,032	0,264 ± 0,026	0,486 ± 0,048

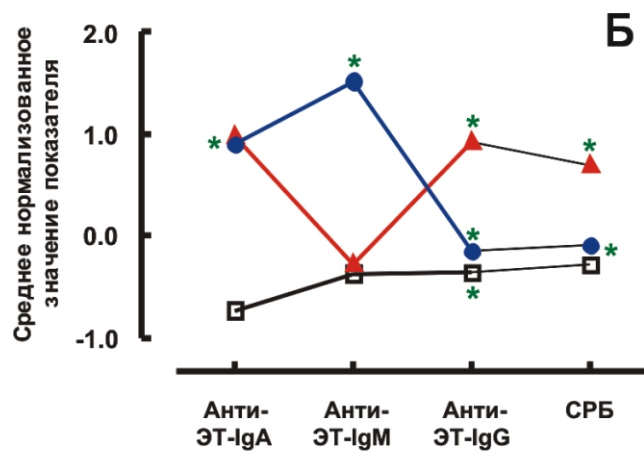
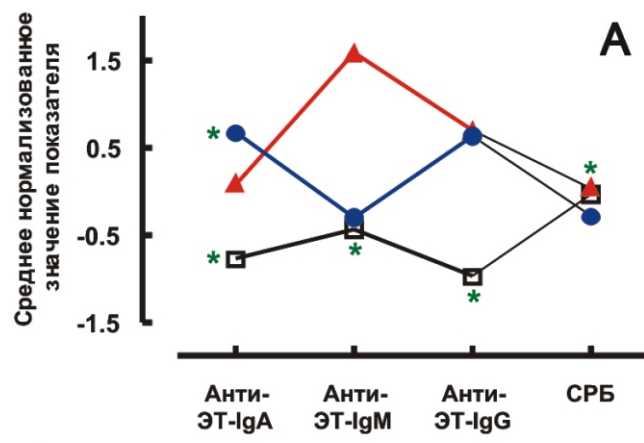
Примечание. Здесь и в табл. 2 достоверность различий обозначена следующим образом: p0 — по сравнению с группой здоровых людей; p1 — между группами больных СД-1 и СД-2.

Таблица 2

Концентрация С-реактивного белка и содержание общих иммуноглобулинов разных классов в крови больных СД и здоровых людей (M ± m)

Группа	Общие иммуноглобулины, г/л			С-реактивный белок, мг/л
	IgA	IgM	IgG	
Больные сахарным диабетом 1 типа (n = 51)	2,63 ± 0,11 p<0,01 p1>0,05	2,11 ± 0,13 p0<0,05 p1<0,01	11,20 ± 0,31 p0>0,05 p1<0,05	2,21 ± 0,18 p0<0,001 p1<0,05
Больные сахарным диабетом 2 типа (n = 60)	2,42 ± 0,09 p0>0,05	1,44 ± 0,12 p0<0,05	9,74 ± 0,35 p0<0,05	2,66 ± 0,13 p0<0,05
Здоровые люди (n = 49)	2,21 ± 0,10	1,81 ± 0,10	10,66 ± 0,13	1,52 ± 0,13

КА показал, что обследованная выборка больных СД-1 сформирована тремя кластерами, которые были условно обозначены как СД-1.1 (20 больных — 40,8%), СД-1.2 (9 больных — 18,4%) и СД-1.3 (20 больных — 40,8%). В пределах каждого из выделенных кластеров прослеживаются различные соотношения между концентрацией СРБ в крови и средними уровнями сывороточных анти-ЭТ-АТ разных классов (рисунок, табл. 3). У больных СД-1.1 и бо-



Взаимосвязи между концентрацией С-реактивного белка в крови и уровнями сывороточных анти-ЭТ-АТ разных классов у больных сахарным диабетом 1 типа (А) и 2 типа (Б), отнесенных к разным кластерам (итерационный метод k-средних Мак-Кина):

* — отклонения от нормы статистически значимы. СД1.1, СД1.2 и СД1.3 — больные сахарным диабетом 1 типа, отнесенные соответственно к 1, 2 и 3 кластерам; СД2.1, СД2.2 и СД2.3 — больные сахарным диабетом 2 типа, отнесенные соответственно к 1, 2 и 3 кластерам; СРБ — С-реактивный белок.

льных СД-1.2 концентрация СРБ в крови значительно превышала нормальные значения для этого показателя на 41,7 и 50,8% соответственно, тогда как у больных СД-1.3 содержание СРБ в крови в среднем статистически значимо не отличалось от величины этого показателя у здоровых. При этом у больных СД-1.1 уровни анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG были существенно ниже значений этих показателей у здоровых людей (на 55,0; 58,4 и 53,7% соответственно). У больных СД-1.2 уровни анти-ЭТ-АТ всех 3-х классов статистически значимо не отличались от соответствующих нормальных значений, а у больных СД-1.3 на фоне практически нормального содержания анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgG уровни анти-ЭТ-IgM были статистически значимо снижены (на 53,4% по сравнению с контролем).

С помощью КА установлено, что обследованная выборка больных СД-2 также неоднородна и состоит из трех кластеров, которые условно были обозначены как СД-2.1 (34 больных — 56,7%), СД-2.2 (15 больных — 25,0%) и СД-2.3 (11 больных — 18,3%). Так же, как и для больных СД-1, у больных СД-2 в пределах каждого из выделенных кластеров прослеживаются различные соотношения между концентрацией СРБ в крови и средними уровнями сывороточных анти-ЭТ-АТ разных классов (рисунок и табл. 4).

У больных СД-2.1, СД-2.2 и СД-2.3 концентрация СРБ в крови была повышена почти в 2 раза по сравнению с его содержанием в крови здоровых людей, что свидетельствует о ХНВП, протекающих на фоне основного заболевания. Вместе с тем, вариации между средней концентрацией СРБ в крови больных СД-2.1, СД-2.2 и СД-2.3 не превышали 30%. Наиболее высокая концентрация СРБ в крови была обнаружена у больных СД-2.2, где данный показатель был в среднем в 2,16 раза выше соответствующего нормального значения и на 26,7% превышал среднее содержание СРБ в крови больных СД-2.1, тогда как по сравнению с больными СД-2.3 различия в концентрации СРБ были статистически незначимы. При этом у больных СД-2.2 при практически нормальном содержании анти-ЭТ-IgM уровни сывороточных анти-ЭТ-IgA существенно превышали нормальное значение для этого показателя в 3,96 раза, а анти-ЭТ-IgG — на 89,4%.

Больные СД-2.1 и СД-2.3 по средней концентрации СРБ в крови между собой статистически значимо не отличались. В тоже время, у больных СД-2.1 на фоне практически нормальных уровней сывороточных анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgM уровень анти-ЭТ-IgG был статистически значимо повышен на 26,7%. У больных СД-2.3 отклонение от нормы показателей, характеризующих гуморальное звено им-

мунитета, затрагивало сывороточные анти-ЭТ-АТ всех 3-х классов: у пациентов СД-2.3 уровни анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG были значимо выше соответствующих нормальных значений в среднем в 2,86 раза (на 69,7% и на 37,0%).

Известно, что концентрация ЭТ в крови портальной вены в физиологических условиях колеблется в пределах от 0,01 до 1 нг/мл, причем после приема пищи регистрируется ее существенное транзиторное

повышение. Хотя основная часть попадающего в портальный кровоток ЭТ элиминируется резидентными макрофагами печени без развития воспалительной реакции, за счет наличия портокавальных анастомозов около 6% портальной крови минует печеночный барьер и сбрасывается непосредственно в системный кровоток [16, 17]. Вследствие такой постоянной антигенной стимуляции в крови здоровых людей всегда присутствуют анти-ЭТ-АТ разных классов, причем

Средние уровни сывороточных анти-ЭТ-АТ разных классов и концентрация СРБ в крови больных СД-1, отнесенных к разным кластерам ($M \pm m$)

Таблица 3

Показатель	Кластеры больных сахарным диабетом 1 типа			Здоровые люди
	СД-1.1	СД-1.2	СД-1.3	
Анти-ЭТ-IgA, усл. ед.	0,126 ± 0,014 p0<0,01 p2<0,01 p3<0,001	0,235 ± 0,033 p0>0,05 p1<0,01 p3>0,05	0,311 ± 0,029 p0<0,05 p1<0,001 p2>0,05	0,279 ± 0,032
Анти-ЭТ-IgM, усл. ед.	0,110 ± 0,013 p0<0,001 p2<0,001 p3>0,05	0,305 ± 0,038 p0>0,05 p1<0,001 p3<0,001	0,123 ± 0,010 p0<0,01 p1>0,05 p2<0,001	0,264 ± 0,026
Анти-ЭТ-IgG, усл. ед.	0,225 ± 0,019 p0<0,001 p2<0,001 p3<0,001	0,449 ± 0,031 p0>0,05 p1<0,001 p3>0,05	0,441 ± 0,016 p0>0,05 p1<0,001 p2>0,05	0,486 ± 0,048
С-реактивный белок, мг/л	2,15 ± 0,29 p0<0,05 p2>0,05 p3>0,05	2,29 ± 0,23 p0<0,05 p1>0,05 p3>0,05	1,68 ± 0,18 p0>0,05 p1>0,05 p2<0,05	1,52 ± 0,14

Примечание. Статистическая значимость различий обозначена следующим образом: p0 — по сравнению с группой здоровых людей; p1 — по сравнению с кластером «СД-1.1»; p2 — по сравнению с кластером «СД-1.2»; p3 — по сравнению с кластером «СД-1.3».

Средние уровни сывороточных анти-ЭТ-АТ разных классов и концентрация СРБ в крови больных СД-2, отнесенных к разным кластерам ($M \pm m$)

Таблица 4

Показатель	Кластеры больных сахарным диабетом 2 типа			Здоровые люди
	СД-2.1	СД-2.2	СД-2.3	
Анти-ЭТ-IgA, усл. ед.	0,307 ± 0,025 p0>0,05 p2<0,001 p3<0,001	0,825 ± 0,048 p0<0,001 p1<0,001 p3>0,05	0,798 ± 0,063 p0<0,001 p1<0,001 p2>0,05	0,279 ± 0,032
Анти-ЭТ-IgM, усл. ед.	0,192 ± 0,014 p0>0,05 p2>0,05 p3<0,001	0,206 ± 0,022 p0>0,05 p1>0,05 p3<0,001	0,448 ± 0,040 p0<0,01 p1<0,001 p2<0,001	0,264 ± 0,026
Анти-ЭТ-IgG, усл. ед.	0,616 ± 0,035 p0<0,01 p2<0,001 p3>0,05	0,921 ± 0,045 p0<0,001 p1<0,001 p3<0,01	0,666 ± 0,068 p0<0,05 p1>0,05 p2<0,01	0,486 ± 0,048
С-реактивный белок, мг/л	2,40 ± 0,10 p0<0,001 p2<0,05 p3>0,05	3,28 ± 0,34 p0<0,001 p1<0,05 p3>0,05	2,56 ± 0,18 p0<0,01 p1>0,05 p2>0,05	1,52 ± 0,14

Примечание. Статистическая значимость различий обозначена следующим образом: p0 — по сравнению с группой здоровых людей, p1 — по сравнению с кластером «СД-2.1», p2 — по сравнению с кластером «СД-2.2», p3 — по сравнению с кластером «СД-2.3».

их индивидуальные уровни в физиологических условиях относительно стабильны и определяются адаптивным иммунным ответом на данный облигатный антиген [9, 10].

У больных СД-1 и СД-2 выявлены статистически значимые отклонения от нормы уровней сывороточных анти-ЭТ-АТ определенных классов (табл. 1), которые не совпадают с направленностью изменений концентрации общих иммуноглобулинов такого же класса (табл. 2). По данным литературы, СД приводит к существенным изменениям качественного и количественного состава микрофлоры дистальных отделов ЖКТ [18]. На фоне гастроэнтерологических расстройств, типичных для клинического течения СД, это ведет к увеличению количества ЭТ, попадающего из просвета кишечника в системный кровоток. В ряде исследований показано, что у людей с избыточной массой тела, а также у больных СД концентрация ЭТ в крови существенно выше, чем у лиц, не страдающих ожирением и СД [19, 20].

Поступление ЭТ в организм в количестве, превышающем адаптивные возможности гуморальных и клеточных ЭТ-связывающих систем, или их функциональная недостаточность, классифицируется как эндотоксиновая (ЭА). Роль ЭА кишечного происхождения как универсального фактора патогенеза, в настоящее время верифицирована при многих неинфекционных заболеваниях человека [5, 10]. В частности, инициированное ЭТ изменение цитокинового профиля в сторону преобладания провоспалительных цитокинов при определенных условиях может поддерживать ХНВП, лежащие в основе быстрой прогрессии атеросклеротических изменений сосудов и развития сердечно-сосудистой патологии [3, 4, 21].

Увеличение концентрации СРБ в диапазоне от 2 до 10 мг/л рассматривается как независимый предиктор повышенного кардиоваскулярного риска, обусловленного ХНВП [22]. При этом ЭТ является одним из мощных активаторов синтеза СРБ. Экспериментально показано, что через 24 ч после внутривенного введения здоровым волонтерам небольших количеств ЭТ (2 нг/кг массы тела) концентрация СРБ в крови возрастает более чем в 50 раз по отношению к исходному базовому уровню [23].

У больных СД-1 и СД-2 концентрация СРБ в крови была статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Ранее нами было показано, что у здоровых волонтеров с повышенной базовой концентрацией СРБ в крови (среднее значение $2,24 \pm 0,26$ мг/л) наблюдается статистически значимо уменьшение уровней сывороточных анти-ЭТ-АТ классов А, М и G [24]. Поскольку анти-ЭТ-АТ принимают активное участие в нейтрализации биологической активности и клиренсе ЭТ [8—10, 21], сни-

женный адаптивный иммунный ответ на ЭТ энтеробактерий может рассматриваться как один из факторов, способствующих реализации провоспалительного потенциала ЭТ.

С помощью КА установлено, что примерно у половины больных СД-1 (40,8%) повышенная концентрация СРБ в крови также ассоциирована с существенным снижением уровней сывороточных анти-ЭТ-АТ всех трех классов. В тоже время у тех больных СД-1, у которых концентрация СРБ в крови не отличалась от нормы, уровень сывороточных анти-ЭТ-IgM был существенно ниже, чем у здоровых людей, тогда как содержание анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgG не отличалось от нормальных значений.

Необходимо особо подчеркнуть, что иммунный ответ на ЭТ энтеробактерий не следует рассматривать в рамках классических представлений о фазах иммунного ответа, наблюдаемых при первичном контакте иммунной системы с новым для нее антигеном. ЭТ является облигатным антигеном нормального антигенного окружения человека. По-видимому, индивидуальные уровни анти-ЭТ-АТ разных классов характеризуют динамическое равновесие между несколькими одновременно протекающими процессами: поступлением ЭТ во внутреннюю среду организма, адаптивным иммунным ответом на этот антиген и клиренсом ЭТ в составе иммунных комплексов, образующихся при участии анти-ЭТ-АТ. С учетом этого можно предположить, что снижение уровня анти-ЭТ-IgM у указанной выше подгруппы больных СД-1 может быть обусловлено их активным потреблением в реакциях образования иммунных комплексов с ЭТ, что и предотвращает развитие ХНВП, инициируемых ЭТ.

У значительной части (56,7%) больных СД-2 с повышенной концентрацией СРБ в крови уровни сывороточных анти-ЭТ-АТ классов А и М статистически значимо не отличались от нормальных значений соответствующих показателей, в то время как уровни анти-ЭТ-IgG у них были статистически значимо повышены. Можно предположить, что повышение уровней сывороточных анти-ЭТ-IgG у больных СД-2 указанной подгруппы отражает активную компенсаторную реакцию адаптивной иммунной системы на избыточное поступление ЭТ в системный кровоток, однако по какой-то пока невыясненной причине это не обеспечивает полной нейтрализации провоспалительного потенциала ЭТ. Вместе с тем дальнейшая активизация ХНВП, которую отражает рост содержания СРБ в крови, у больных СД-2 сопровождается значительным возрастанием уровней сывороточных анти-ЭТ-АТ классов А и G, на фоне тенденции к снижению уровней анти-ЭТ-IgM.

Таким образом, у больных СД 1 и 2 типа содержание анти-ЭТ-АТ некоторых классов в крови существенно отличается от нормальных значений, что, по всей видимости, обусловлено адаптивным иммунным ответом на ЭТ на фоне его избыточного поступления во внутреннюю среду организма. В тоже время характер выявленных взаимосвязей между отклонениями указанных показателей и повышенной концентрацией СРБ в крови косвенно указывает на существенную роль антитело-зависимых иммунных механизмов нейтрализации и клиренса ЭТ в предотвращении хронического низкоинтенсивного воспаления при СД 1 и 2 типа. На основании полученных результатов можно предположить, что уже начатый поиск средств и лечебных процедур снижения концентрации ЭТ в общей гемодиализации [25, 26] и последующее обоснование показаний к их применению у больных СД будут способствовать уменьшению уровня хронического воспаления и риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

References

- Mangiapane H. Cardiovascular disease and diabetes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 771: 219-28.
- Rosenfeld M.E. Inflammation and atherosclerosis: direct versus indirect mechanisms. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13(2): 154-60.
- Konev Yu.V., Lazebnik L.V. Endotoxin (LPS) in the pathogenesis of atherosclerosis. *Eksp. i klin. gastroenterol.* 2011; 11: 15-26. (in Russian)
- Stoll L.L., Denning G.M., Weintraub N.L. Potential role of endotoxin as a proinflammatory mediator of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24(12): 2227-36.
- Yakovlev M.Yu. Endotoxin Aggression as a Premorbid State or Universal Pathogenesis Factor of Human and Animal Diseases. *Uspekhi sov. biol.* 2003; 123(1): 31-40. (in Russian)
- Demicheva T.P. Gastrointestinal aspects of diabetes. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 5: 51-3. (in Russian)
- Balzan S., de Almeida Quadros C., de Cleva R., Zilberstein B., Ceconello I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22(4): 464-71.
- Cross A.S. Anti-endotoxin vaccines: back to the future. *Virulence.* 2014; 5(1): 219-25.
- Muller-Loennies S., Brade L., Brade H. Neutralizing and cross-reactive antibodies against enterobacterial lipopolysaccharide. *Int. J. Med. Microbiol.* 2007; 297(5): 321-40.
- Yakovlev M.Yu. Elements of the Endotoxin Theory of Human Physiology and Pathology. *Fiziologiya cheloveka.* 2003; 4: 154-64. (in Russian)
- Dedov I.I., ed. *Diabetes: diagnosis, treatment, prevention. [Sakharnyy diabet diagnostika, lechenie, profilaktika]*. M.: MIA; 2011. (in Russian)
- Gordienko A.I. New approach to an increase of specificity in determination of antibodies to lipopolysaccharides of Gram-negative bacteria by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. *Ukr. biokhim. zhurn.* 2004; 76(6): 130-35. (in Russian)
- Gordienko An.I., Beloglazov V.A., Gordienko Al.I. Microturbidimetry method for the determination of human IgG, IgM, IgA. *Imunologiya ta alergologiya.* 2000; 1: 12-5. (in Russian)
- Zhizhin K.S. *Medical statistics. [Meditsinskaya statistika]* Rostov n/D: Feniks; 2007. (in Russian)
- Rebrova O.Yu. *Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA [Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh]* M.: MediaSfera; 2002. (in Russian)
- Neves A.L., Coelho J., Couto L., Leite-Moreira A., Roncon-Albuquerque R. Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk. *Mol. Endocrinol.* 2013; 51(2): 51-64.
- Wolter J., Liehr H., Grun M. Hepatic clearance of endotoxins: differences in arterial and portal venous infusion. *J. Reticuloendothel. Soc.* 1978; 23(2): 145-52.
- Everard A., Cani P.D. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27(1): 73-83.
- Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E., Yakovlev M.Yu. Intestinal Endotoxin Like a Trigger of Type 1 Diabetes. *Fiziologiya cheloveka.* 2011; 37(2): 138-41. (in Russian)
- Al-Attas O.S., Al-Daghri N.M., Al-Rubeaan K. Changes in endotoxin levels in T2DM subjects on anti-diabetic therapies. *Cardiovasc. Diabetol.* 2009; 8(20): 1-10
- Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. Endotoxin Theory of Atherosclerosis. *Fiziologiya cheloveka.* 2015; 41(1): 106-15. (in Russian)
- Pfutzner A., Forst T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol. Ther.* 2006; 8(1): 28-36.
- Noveck R., Stroes E.S., Flaim J.D., Baker B.F. Effects of an antisense oligonucleotide inhibitor of C-reactive protein synthesis on the endotoxin challenge response in healthy human male volunteers. *J. Am. Heart. Assoc.* 2014; 103(4): 1-11.
- Gordienko A.I. Correlation between basal concentration of C-reactive protein in the blood, levels of serum anti-endotoxin antibodies and endotoxin-binding capacity of monocytes and granulocytes in healthy people. *Ukr. biokhim. zhurn.* 2013; 85(4): 61-6. (in Russian)
- Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Mayskiy I.A., Markelova M.M., Salakhov I.M., Yaovlev M.Yu. The search direction means for reducing endotoxin concentration in the general haemocirculation. *Patogenez.* 2014; 12(4): 25-30. (in Russian)
- Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataulin Yu.K., Zakirova D.3., Ivanov V.B., Savel'ev A.A. et al. Enterosorption as an important means of eliminating chronic endotoxin aggression. *Fiziologiya cheloveka.* 2007; 33(3): 135-6. (in Russian)

Сведения об авторах:

Кубышкин Анатолий Владимирович, доктор мед. наук, проф., зам. директора по научной работе

Белоглазов Владимир Алексеевич, доктор мед. наук, проф., зав. кафедрой внутренней медицины № 2