

УДК 616-056.43-097.1-039.5:616.896]-053.2

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-159-166

Для цитирования: Черевко Н.А., Скирневская А.В., Розенштейн М.Ю., Новиков П.С., Муравейник О.А., Денисов А.А. Особенности специфической гиперчувствительности к пищевым антигенам молочного и злакового кластеров у детей с расстройством аутистического спектра. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (1): 159–166.

Особенности специфической гиперчувствительности к пищевым антигенам молочного и злакового кластеров у детей с расстройством аутистического спектра

Черевко Н.А.¹, Скирневская А.В.³, Розенштейн М.Ю.²,
Новиков П.С.¹, Муравейник О.А.³, Денисов А.А.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² ImmunoHealth РУС
Россия, 117393, г. Москва, ул. Архитектора Власова, 18

³ Медицинское объединение «Центр семейной медицины» (МО ЦСМ)
Россия, г. Томск, ул. Трифонова, 22Б

РЕЗЮМЕ

Целью работы являлось исследование взаимосвязи между специфической гиперчувствительностью к пищевым антигенам (ПАГ), параметрами воспаления и цитокинового профиля у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС).

Материалы и методы. В исследовании использовались иммунологические методы определения концентрации специфических иммуноглобулинов к 111 пищевым антигенам в модифицированном методе иммуно-ферментного анализа с применением методологии компании «Имунохелс», определялась концентрация интерлейкинов (ИЛ) и биохимических показателей в сыворотке крови. Для оценки изменения физического и психического состояния детей с РАС до и после соблюдения рекомендованной элиминационной диеты с исключением ПАГ в установленные сроки 0–6 мес родители заполняли специализированную анкету Bernard Rimland and Stephen M. Edelson of the Autism Research Institute (АТЕС).

Результаты. Выявлено, что у детей с РАС статистически значимо чаще встречается гиперчувствительность к ПАГ злаковых, молочных продуктов по сравнению с детьми из группы контроля. Степень гиперчувствительности к ПАГ связана с результатами АТЕС, оцениваемыми в баллах. Обнаружены различия в показателях цитокинового профиля в исследуемых группах. У детей с РАС повышены значения интерферона (ИФН) γ в сыворотке крови, а также коэффициенты соотношений ИФН γ /ИЛ-10 и ИФН γ /ИЛ-4 по сравнению с этими показателями у детей контрольной группы. Выявленные изменения цитокинового профиля коррелируют с показателями гиперчувствительности к ПАГ молочного и злакового кластеров и специализированного теста АТЕС.

Ключевые слова: гиперчувствительность, пищевые антигены, цитокиновый дисбаланс, интерлейкины, расстройства аутистического спектра.

✉ Черевко Наталья Анатольевна, e-mail: chna@0370.ru.

ВВЕДЕНИЕ

По данным мировой статистики, с 2012 г. у каждого 68-го ребенка диагностируется аутизм [1]. В настоящее время развитие аутизма у детей связывают с эпигенетическими и иммунологическими теориями. Многие гены, ассоциированные с развитием расстройств аутистического спектра (РАС), участвуют в регуляции иммунной системы, клеточного и гуморального иммунитета. В ряде публикаций отмечено, что у пациентов с РАС выявляются дисбалансы в синтезе про- и противовоспалительных цитокинов, активности В- и Th2-типа лимфоцитов (лф) [2]. Показано, что обострение во время беременности аллергических и аутоиммунных заболеваний повышает риск развития аутизма у новорожденного [1, 3]. У 40–60% детей с РАС диагностируется IgE-опосредованная сенсибилизация к пыльцевым и пищевым антигенам [4, 5]. В 2016 г. опубликованы сообщения о роли пищевых антигенов (пАГ) в инициации патологических процессов мозга и кишечника, в частности у пациентов с шизофренией диагностирована IgG-опосредованная гиперчувствительность к глютену [6]. Имеются отдельные научные ссылки на аналогичную ситуацию у детей с РАС [4, 7].

Известно, что формирование толерантности к пАГ у человека начинается с момента рождения и поддерживается сложной иерархией иммунной системы кишечника в течение всей жизни. Иммунная система призвана обеспечивать постоянство антигенного состава «своего» с распознаванием, нейтрализацией и элиминацией антигенного «чужого». Антигенные свойства пищевых продуктов, подвергающихся перевариванию в кишечнике, изменяются и зависят, с одной стороны, от активности пищеварительных ферментов, пищеварительной, секреторной и регуляторной функций микробиома, с другой – от результатов рецепторного распознавания иммунокомпетентными клетками кишечника. Частично качественно и количественно преобразованные в тонком и толстом кишечнике пАГ проникают в подслизистый слой и кровь транскитозом с участием секреторного иммуноглобулина (Ig) А, специфических IgG, IgM и также через М-клетки кишечника. Часть из них подвергается распознаванию и презентации антигенных детерминант дендритными клетками в кишечнике, что сопровождается цитокиновой активацией одного из путей клеточного ответа Treg-, Tr1-, Th17-, Th2-, Th1-лф.

Эффективная толерантность к пАГ обеспечивается активацией Treg- и Tr1-лф и высвобождением супрессорных цитокинов TGF β , интерлейкина

(ИЛ) 10, ИЛ-35. Однако процессы нейтрализации и элиминации пАГ, зависящие от их свойств и дозы поступления, вероятно, могут провоцировать различные эффекторные реакции, обоснованные в ранее известных исследованиях [1, 4]. Так, активированные пАГ Th17-лф кишечника опосредуют синтез специфических IgG1, IgG3 к пАГ и образование фиксированных или циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Разрушение таких ЦИК с пАГ сопровождается реакциями фагоцитоза или цитотоксичности (антителозависимой, секреторной, несекреторной). В случае активации пАГ Th2-лф запускаются эффекторные реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) с синтезом специфических IgE, IgG4, участием тучных клеток, эозинофилов. Активированные пАГ Th1-лф опосредуют эффекторные реакции по типу ГЗТ с участием макрофагов.

Цель данного исследования – оценить особенности специфической гиперчувствительности к пищевым антигенам молочного и злакового кластеров, цитокиновый профиль у детей с расстройством аутистического спектра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемым материалом являлась венозная кровь, собранная натощак из локтевой вены у 48 детей с диагнозом РАС и 20 детей контрольной группы, возраст детей (7 ± 2) лет. Все дети родились и проживали в г. Томске. Диагноз РАС детям выставлен в результате специальных обследований, проведенных в городском психоневрологическом диспансере. Критериями включения детей в контрольную группу являлось: отсутствие признаков РАС и иных психических заболеваний, нормальный индекс массы тела, соответствующий возрастной норме, отсутствие аллергических, аутоиммунных, наследственных или приобретенных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Для оценки общего анализа крови использовался гематологический анализатор MINDRAY (США). Определение содержания С-реактивного белка (СРБ) и общего белка в сыворотке крови проводилось с помощью биохимического анализатора Ascent 200 и диагностических наборов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Оценка специфической IgG-опосредованной гиперчувствительности к 111 пАГ, распределенных по родственным кластерам (восемь видов), проводилась на основе многокомпонентного иммуно-ферментного анализа (ИФА) с использованием методологии компании «Иммунохелс» [8]. При этом сравни-

тельным маркером гиперчувствительности к 111 пАГ являлась концентрация специфического иммуноглобулина G (sIgG) к конкретному пАГ. Для сравнительного количественного анализа распределения иммунных откликов по шкале измерений нами была введена величина $\Delta sIgG = sIgGi - sIgGin$, где $sIgGi$ – амплитуда i -го иммунного отклика или значение концентрации $(sIgG)i$ к i -му пАГ в сыворотке крови пациента, $(sIgG)in$ – величина персонифицированного критерия «норма – аномалия» для конкретного пациента.

Оценка концентрации цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН γ в сыворотке крови определялась методом ИФА с использованием наборов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Для оценки изменения физического и психического состояния детей с РАС родители заполняли специализированную анкету Bernard Rimland and Stephen M. Edelson of the Autism Research Institute (АТЕС). В анкете проводилась оценка по четырем разделам: речь и коммуникативность, социализация, сенсорика и познавательные способности, здоровье и поведение. По каждому разделу набиралось баллов, которые затем суммировались. При сумме баллов 30 диагностировались незначительные отклонения; 31–40 баллов – умеренная степень аутизма; 41–60 баллов – средняя степень аутизма; 61 и выше – наличие тяжелой степени аутизма [9].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics 17.0. При использовании критерия Шапиро – Уилка было выявлено, что распределение концентрации sIgG к пАГ не подчиняется нормальному закону. Поэтому статистические различия между выборками показателей контрольной и исследуемой группы оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (U). Сравнение средних величин отклонения от персонифицированного критерия «норма – аномалия» ($\Delta sIgG$) проводили с помощью критерия Стьюдента (t). Сравнение качественных данных, т. е. наличие или отсутствие гиперчувствительности, проводили с помощью точного критерия Фишера (F). Корреляционные взаимосвязи оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (R). Оценка вероятности развития симптомов аутизма (отношение шансов, Odds Ratio (OR)) проведена по формуле Д. Альтмана [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена качественная и количественная оценка IgG гиперчувствительности к белковым АГ кластера злаковых продуктов (ржи, пшеницы,

овса, перловой крупы, гречи, риса, пшеница, кукурузы) и глютена. Для каждого исследуемого образца сыворотки была определена индивидуальная референсная величина концентрации sIgG (критерий «норма – аномалия» ($\Delta sIgG$) i) по методологии, разработанной компанией «Имунохелс», позволяющей на основании теории статистических методов обработки результатов определить данный критерий по виду функции распределения – вероятность IgG-иммунных откликов относительно суммарной шкалы измерений [8].

Для качественной оценки факта отклонения от персонифицированного критерия «норма – аномалия» ($\Delta sIgG$) i был введен критерий положительного отклонения A_p (1 балл) или его отсутствие (0 баллов). Максимально пациент мог набрать 9 баллов, если для всех перечисленных в группе злаковых пАГ были зафиксированы амплитуды отклонения $\Delta sIgGi \geq 20$.

В контрольной группе критерий положительного отклонения A_p составил в среднем 1,1 балла, в группе с РАС – 2,39. У 71% детей с РАС были зафиксированы положительные отклонения от персонифицированного критерия «норма – аномалия» A_p для двух и более злаковых продуктов. Максимальный качественный показатель отклонений A_p у детей с РАС 6 баллов. Наиболее часто гиперчувствительность к пАГ у детей с РАС проявлялась к антигенам: пшеницы (58,1%), ржи (32,3%), глютена (48,4%) и овса (61,3%). Частота встречаемости гиперчувствительности к пАГ глютена ($F = 0,0077$; $p < 0,05$) и овса ($F = 0,0001$; $p < 0,01$) статистически значимо выше в группе детей с РАС (рис. 1).

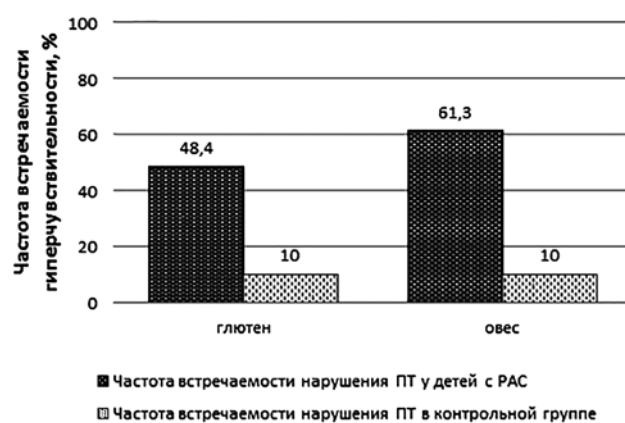


Рис. 1. Частота встречаемости специфической IgG гиперчувствительности к пАГ глютена и пАГ овса у детей с РАС и контрольной группе

Fig. 1. Frequency of occurrence of specific IgG hypersensitivity to gluten dietary antigen and oat dietary antigen in children with autism spectrum disorder, compared with the control group

Для оценки количественной выраженности гиперчувствительности использовалась сравнительная оценка значений $\Delta sIgG_i$ для каждого ПАГ из кластера злаковых продуктов. Количественные показатели $\Delta sIgG_i$ к ПАГ злаковых продуктов у детей с РАС выражались статистически более значимыми концентрациями $\Delta sIgG$, чем соответствующие величины у детей группы контроля. Наиболее высокие значения $\Delta sIgG$ зафиксированы к ПАГ глютена, ржи, овса, пшеница, перловой крупы. При этом установлено, что самые высокие статистически значимые отклонения $\Delta sIgG$ между изучаемыми группами относятся к ПАГ овса ($t = 2,87$; $p = 0,001$) и АГ глютена ($t = 2,49$; $p = 0,017$). Как известно, наибольшее количество глютена содержится в пшенице, затем – во ржи, ячмене и овсе. Важно также отметить, что 90% детей с РАС, участвующие в исследовании по данным медицинских анкет, заполненных родителями, более одного года употребляли злаки, включая пшеницу, рожь, овес, свободные от глютена. Но, как известно, у пшеницы, ржи, овса, исключая глютен, выделено еще до 20 антигенных детерминант. Также существует проблема скрытого глютена в продуктах, например колбасе, сыре, конфетах, чипсах, картофеле фри, пищевых красителях и т.д.

По итогам заполненных анкет АТЕС, позволяющих ввести оценки показателей физического и психического состояния в группе детей с РАС, установлено, что шанс более высоких баллов имели дети с диагностированными признаками гиперчувствительности к ПАГ овса. В присутствии диагностированных признаков гиперчувствительности $\Delta sIgG$ к ПАГ овса вероятность иметь более высокие баллы АТЕС увеличивалась в 14,3 раз ($OR = 14,3$; $1,6-127,2$; $p < 0,05$). Это связано, скорее всего, с тем, что родители из рациона детей с РАС исключали чаще пшеницу и рожь, чем овес.

При комплексном анализе показателей крови в группе детей с РАС выявлена положительная корреляция значений IgG гиперчувствительности к ПАГ пшеницы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации СРБ ($R = 0,315$ и $0,420$ соответственно, $p < 0,05$), а также концентрации ИЛ-6 и СРБ ($R = 0,455$; $p < 0,02$).

Показано, что абсолютное количество лимфоцитов в общем анализе крови и показатели IgG гиперчувствительности к ПАГ ржи и глютена у детей с РАС коррелируют ($R = 0,435$ и $0,405$ соответственно; $p < 0,05$). Установленные корреляционные связи у детей с РАС отражают вероятность потенциального острофазного ответа с участием СРБ, ИЛ-6, СОЭ, значений тестов АТЕС с появлением клинических жалоб ухудшения течения

основного заболевания в случае повышения частоты употребления ПАГ пшеницы, ржи и овса в рационе. Это отмечено в медицинской анкете родителями при возвращении к употреблению данных ПАГ после элиминационной диеты (от 1 до 3–6 мес). Выделенные нами показатели СРБ, ИЛ-6, количества лимфоцитов, СОЭ потенциально связаны с активацией белков комплемента, образованием иммунных комплексов, судьбой их элиминации, изменениями показателей реологии крови и в целом с признаками иммунного воспаления, инициированного пищевыми антигенами.

Получена отрицательная корреляционная зависимость между показателями $\Delta sIgG$ к ПАГ глютена ($R = -0,358$) и $\Delta sIgG$ к ПАГ гречихи ($R = -0,349$) с показателями гематокрита (HCT) в общем анализе крови (ОАК). Полученные данные позволяют судить о том, что процессы, определяющие факт иммунного конфликта, связанного с повышенным синтезом специфических IgG к белкам АГ злаковых (гречихи, глютена), могут потенциально влиять на показатели процессов дыхания и синтеза в клетках красной крови, изменять экспрессию рецепторов эритроцитов Fc γ к IgG и функции в элиминации ЦИК в составе с ПАГ [11].

Полученные нами данные не только согласуются с мнением авторов, но и дополняют выводы о связи между диагностированными лабораторными показателями IgG гиперчувствительности к ПАГ злаковых и глютена с такими заболеваниями, как шизофрения, психические расстройства [4, 12, 13], а также аутоиммунный тиреоидит [14], синдром раздраженной кишки [15], а в данном случае – с РАС.

У детей с РАС была проведена также оценка IgG гиперчувствительности к ПАГ продуктов молочного кластера: коровьего молока, козьего молока, сливочного масла, молочной сыворотки, сыров швейцарских, чеддера, плавленого, творога, йогурта, АГ белков казеина (всего в группе 10 ПАГ).

В группе детей с РАС критерий An зарегистрированной гиперчувствительности составил в среднем 4,3 ед. В контрольной группе детей An = 2,2. У 32% детей с РАС An составил 8–10 ед. Наиболее частые проявления IgG-опосредованной гиперчувствительности наблюдались для ПАГ сливочного масла (54,8%), творога (51,6%), цельного коровьего молока (48,4%), казеина (38,7%). При количественной оценке выраженности IgG гиперчувствительности в группе детей с РАС средние значения $s\Delta IgG$ к ПАГ казеина превысили в шесть раз аналогичные значения у детей в контрольной группе.

По итогам заполнения пациентами анкет АТЕС выявлена положительная корреляционная связь между количеством набранных суммарных баллов теста, соответствующих более выраженным изменениям физического и психического состояния, со значениями $s\Delta IgG_i$ к пАГ белков казеина ($R = 0,456$), творога ($R = 0,424$), плавленого сыра ($R = 0,406$), швейцарского сыра ($R = 0,404$), йогурта ($R = 0,379$). Дети с РАС, набравшие по итогам теста АТЕС более 60 баллов (наиболее тяжелая степень аутистических расстройств), одновременно имели самые высокие значения показателей $s\Delta IgG_i$ к пАГ казеина и швейцарского сыра (рис. 2).

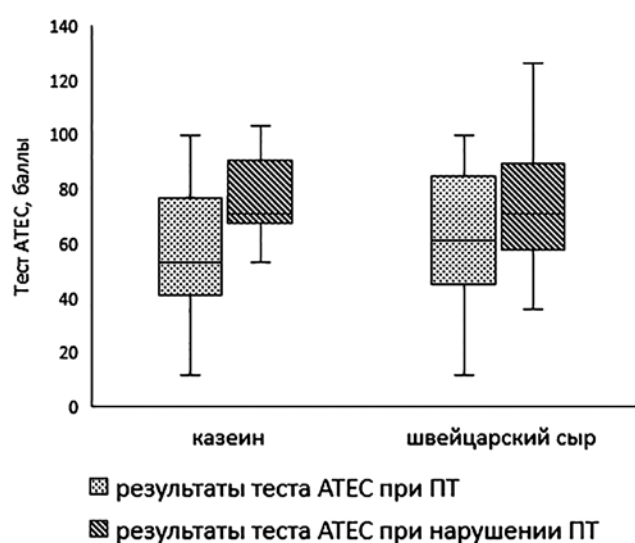


Рис. 2. Количество баллов, полученных детьми при прохождении теста АТЕС, в зависимости от наличия или отсутствия гиперчувствительности к пАГ швейцарского сыра и казеина

Fig. 2. The number of points received by children during the ATEC test, depending on the presence or absence of hypersensitivity to the Swiss cheese and casein dietary antigens

Данный факт свидетельствует о том, что у детей с РАС имеется выраженная специфическая IgG гиперчувствительность к пАГ казеина. В составе швейцарского сыра количество белка казеина считается незначительным по сравнению со всеми кисломолочными продуктами изучаемого кластера. В современных научных исследованиях имеются указания на роль антигенов казеина и влияние белка казеоморфина на скорость передачи нервных импульсов, обеспечивающих когнитивные функции мозга, а также на связь между лабораторными показателями диагностированной гиперчувствительности к пАГ коровьего молока и казеина с развитием сахарного диабета у

детей [16], аутоиммунного тиреоидита [14], мигрени у взрослых [17].

При исследовании концентрации цитокинов в исследуемых группах детей установлено, что у детей с РАС концентрация сывороточного ИФН γ выше, а ИЛ-4 ниже, чем в контрольной группе (рис. 3).

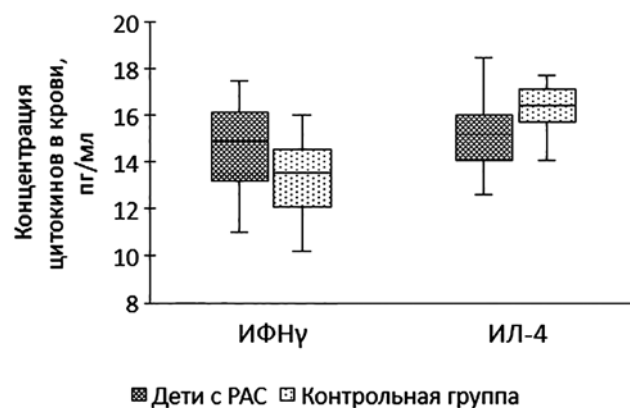


Рис. 3. Сравнение концентрации цитокинов у детей с РАС и контрольной группе

Fig. 3. Comparison of the concentration of cytokines in the group of children with autism spectrum disorder and in the control group

Как известно, ИЛ-4 является основным цитокином Th2-типа иммунного ответа, влияет на активацию В-лф и переключение плазматическими клетками синтеза иммуноглобулинов в пользу IgE, связанного с запуском эффекторных реакций ГНТ на АГ. У детей в группе с РАС клинических и лабораторных реакций ГНТ на пАГ молочных и злаковых продуктов не зафиксировано. Установлено, что концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови детей с РАС находится в отрицательной корреляционной зависимости с общим количеством молочных продуктов, к которым выявлена IgG-гиперчувствительность ($R = 0,322$; $p = 0,029$). Полученные значения концентраций ИФН γ в сыворотке крови у детей с РАС находятся в положительной ($R = 0,369$; $p = 0,007$), а для ИЛ-4 в отрицательной корреляционной зависимости ($R = -0,308$; $p = 0,026$) с общим количеством продуктов (пАГ), к которым диагностирована специфическая IgG гиперчувствительность. Соотношение сывороточных показателей концентраций ИФН γ /ИЛ-4 у детей с РАС оказалось статистически выше по сравнению с аналогичными показателями у детей в группе контроля ($U = 135,5$; $p = 0,001$).

Принимая во внимание, что ИФН γ является прямым антагонистом синтеза ИЛ-4 и активности Th2-иммунного ответа, мы предполагаем, что

у детей с РАС ИФН γ играет роль основного провоспалительного цитокина, связанного с активацией Th1-типа иммунного ответа. Известно, что с активностью ИФН γ и ИЛ-6 связаны переключение синтеза иммуноглобулинов в пользу IgG1 и IgG3, активация макрофагов, развитие цитотоксических и аутоиммунных реакций.

Различий в концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови у детей с РАС и контрольной группы не выявлено (17,9 (16,7–19,2) и 17,5 (16,3–19,7) пг/мл соответственно, $U = 293,0$; $p > 0,05$). ИЛ-10 является цитокином с противовоспалительными свойствами и регуляторно-супрессорным влиянием на активность как клеточного, так и гуморального иммунного ответов. Синтезируется Th2-лф регуляторными Tr1- и Treg-лф. ИЛ-10 играет важную роль в поддержании процессов пищевой толерантности в кишечнике [18].

В контрольной группе детей установлена положительная корреляционная зависимость показателей концентрации ИЛ-10 и значениями IgG к ПАГ ржи и казеина. Этот примечательный факт, по нашему мнению, отражает компенсацию контроля пищевой толерантности к данным антигенам в условиях особенностей пищевого рациона у этих детей.

Соотношение показателей концентрации ИФН γ /ИЛ-10 у детей с РАС было статистически выше по сравнению с группой контроля ($U = 200,5$; $p = 0,025$) (рис. 4).

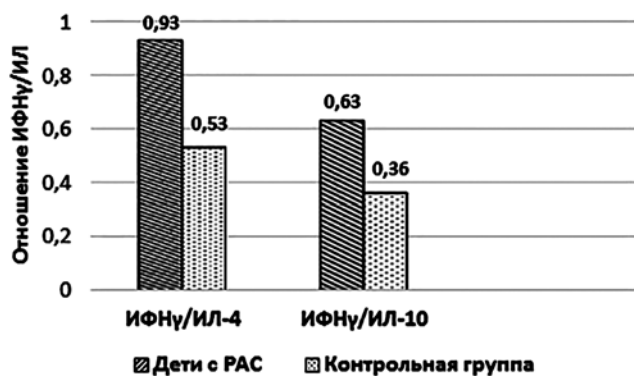


Рис. 4. Сравнение соотношений полученных концентраций ИФН γ /ИЛ-4 и ИФН γ /ИЛ-10 у детей с РАС и контрольной группе

Fig. 4. Comparison of the ratios of IFN γ /IL-4 and IFN γ /IL-10 concentrations obtained in the control group and in the group of children with autism spectrum disorder

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у детей с РАС триггерами хронического иммунного воспаления являются пищевые антигены молочного и злакового кластеров, оказывающие влияние на показатели физи-

ческого и психического состояния, оцениваемого в баллах теста АТЕС. Изменение специфической гиперчувствительности к этим пищевым антигенам сопровождается установленным дисбалансом провоспалительных цитокинов ИФН γ , соотношения ИФН γ /ИЛ-10 и ИФН γ /ИЛ-4.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Черевко Н.А. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация данных. Скирневская А.В. – анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи к печати. Розенштейн М.Ю. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Новиков П.С. – анализ и интерпретация данных. Муравейник О.А., Денисов А.А. – анализ данных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Медицинское объединение «Центр семейной медицины» (г. Томск), ImmunoHealth Int. (США).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Родители всех детей, принявших участие в исследовании, подписывали информированное согласие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Deborah L. Christensen, PhD; Jon Baio, EdS; Kim Van Naarden Braun, PhD; Deborah Bilder, MD; Jane Charles, MD; John N. Constantino, MD; Julie Daniels, PhD; Maureen S. Durkin, PhD; Robert T. Fitzgerald, PhD; Margaret Kurzius-Spencer, PhD; Li-Ching Lee, PhD; Sydney Pettygrove, PhD; Cordelia Robinson, PhD; Eldon Schulz, MD; Chris Wells, PhD; Martha S. Wingate, DrPH; Walter Zahorodny, PhD; Marshalyn Yeargin-Allsopp, MD. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. DOI: 10.15585/mmwr.ss6503a1.
- Paul Ashwood, Paula Krakowiak, Irva Hertz-Picciotto, Robin Hansen, Isaac N. Pessah, Judy Van de Water. Altered T-cell responses in children with autism. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011; 25: 840–849. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.09.002.
- Ashwood P., van de Water J. Is autism an autoimmune disease? *Autoimmunity Reviews*. 2004; 3 (7–8): 557–562. DOI: 10.1016/j.autrev.2004.07.036.
- Buie T. The relationship of autism and gluten. *Clinical Therapeutics*. 2013; May; 35 (5): 578–583. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.04.011.

5. Scott H. Sicherer, Anne Mucoz-Furlong, James H. Godbold, Hugh A. Sampson. US prevalence of self-reported peanut, tree nut and sesame allergy: 11-year follow-up. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125 (6): 1322–1326. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.03.029.
6. Emily G. Severance, Kristin L. Gressitt, Armin Alaedini, Cathrin Rohleder, Frank Enning, J. Malte Bumb, Juliane K. Myller, Emanuel Schwarz, Robert H. Yolken, F. Markus Leweke. IgG dynamics of dietary antigens point to cerebrospinal fluid barrier or flow dysfunction in first-episode schizophrenia. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015; Feb.; 44: 148–158. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.09.009.
7. Fran Lowry. Gluten Sensitivity Linked to Autism. *Medical News, Psychiatry*. 2013; July; 05.
8. Розенштейн А.З., Розенштейн М.Ю., Кондаков С.Э., Черевко Н.А. Диагностика пищевой гиперчувствительности, опосредованной иммунопатологическими реакциями III типа. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 150–152. [Rosenstein A.Z., Rosenstein M.Yu., Kondakov S.E., Cherevko N.A. Diagnosis of food hypersensitivity mediated through type III immunopathological reactions. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal – Russian Journal of Immunology*. 2015; 150–152 (in Russ.)].
9. Rimland B., Edelson M. Autism treatment evaluation checklist. San Diego: Autism Research Institute, 1999.
10. Altman D.G. Practical Statistics for Medical Research. London: Chapman and Hall, 1991: Statistics in Medicine. DOI: 10.1002/sim.4780101015.
11. Bryner M.A., Houwen B., Westengard J., Klein O. The spun micro-haematocrit and mean red cell volume are affected by changes in the oxygenation state of red blood cells. *Clinical and Laboratory Haematology*. 1997; Jun.; 19 (2): 99–103. DOI: 10.1046/j.1365-2257.1997.00223.x.
12. Genuis, Stephen J., Rebecca A. Lobo. Gluten sensitivity presenting as a neuropsychiatric disorder. *Gastroenterology Research and Practice*. 2014; 1–6. DOI: 10.1155/2014/293206.
13. Kalaydjian A.E., Eaton W., Cascella N., Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006; Feb.; 113 (2): 82–90. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2005.00687.x.
14. Sategna-Guidetti, Caria; Bruno, Mauro; Mazza, Enrico; Carlino, Alessandra; Predebon, Stefania; Tagliabue, Milena; Brossa, Claudio. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1998; Nov.; 10 (11): 927–932. DOI: 10.1097/00042737-199811000-00005.
15. Lebwohl B., Ludvigsson J.F., Green P.H. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ*. 2015; Oct.; 5; 351. DOI: 10.1136/bmj.h4347.
16. Monetini L., Cavallo M.G., Manfrini S., Stefanini L., Picarelli A., di Tola M., Petrone A., Bianchi M., la Presa M., di Giulio C., Baroni M.G., Thorpe R., Walker B.K., Pozzilli P.; IMDIAB Group. Antibodies to bovine beta-casein in diabetes and other autoimmune diseases. *Hormone and Metabolic Research*. 2002; Aug.; 34 (8): 455–459. DOI: 10.1055/s-2002-33595.
17. Enrica Pessione, Simona Cirrincione. Bioactive Molecules Released in Food by Lactic Acid Bacteria: Encrypted Peptides and Biogenic Amines. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7: 876. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00876.
18. Brown E.M., Sadarangani M., Finlay B.B. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunology*. 2013; 14 (7): 660–667. DOI: 10.1038/ni.2611.

Поступила в редакцию 21.08.2017

Утверждена к печати 06.02.2018

Черевко Наталья Анатольевна, д-р мед. наук, доцент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, Россия.

Скирневская Александра Владимировна, врач, клинично-диагностическая лаборатория, МО ЦСМ, г. Томск, Россия.

Розенштейн Марина Юзэфовна, PhD, врач диетолог-эндокринолог, ImmunoHealth Int., г. Нью-Йорк, США.

Новиков Павел Сергеевич, ординатор, СибГМУ, г. Томск, Россия.

Денисов Андрей Александрович, д-р мед. наук, профессор, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, Россия.

Муравейник Ольга Анатольевна, врач, клинично-диагностическая лаборатория, МО ЦСМ, г. Томск, Россия.

✉ Черевко Наталья Анатольевна, e-mail: chna@0370.ru.

УДК 616-056.43-097.1-039.5:616.896]-053.2

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-159-166

For citation: Cherevko N.A., Skirnevskaya A.V., Rosenstein M.Yu., Novikov P.S., Muraveinik O.A., Denisov A.A. Features of specific food hypersensitivity to dairy and cereal products in children with autism spectrum disorder. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (1): 159–166.

Features of specific food hypersensitivity to dairy and cereal products in children with autism spectrum disorder

Cherevko N.A.¹, Skirnevskaya A.V.³, Rosenstein M.Yu.²,
Novikov P.S.¹, Muraveinik O.A.³, Denisov A.A.¹

¹ *Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moskow Tract, Tomsk, 634055, Russian Federation*

² *ImmunoHealth RUS
18, Arkbitektora Vlasova Str., Moscow, 117393, Russian Federation*

³ *Family Medicine Center
22B, Trifonova, Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim of the study was to investigate the relationship between food hypersensitivity, inflammation markers and the cytokine profile in children with autism spectrum disorders (ASD).

Materials and methods. The concentration of specific IgG for 111 food antigens was measured via the modified immunological method designed by the ImmunoHealth company. In addition, we performed routine biochemistry tests and immunoassay of interleukins. All children with ASD followed the recommended eliminating diet during 6 months. In order to check their physical and mental condition, their parents completed the autism treatment evaluation checklist (ATEC), both before and after the diet (Bernard Rimland and Stephen M. Edelson of the Autism Research Institute).

In result, we detected the high frequency of hypersensitivity to cereal and dairy products in children with ASD. Moreover, the intensity of hypersensitivity correlated with ATEC score. We also determined that the cytokine profile in children with ASD was different from that in the control group. In particular, the concentration of IFN γ in serum, as well as the IFN γ /IL-10 and IFN γ /IL-4 ratio, were significantly higher in children with ASD. The revealed changes in the cytokine profile correlate with the specific hypersensitivity for cereal and dairy food antigens as well as with ATEC score.

Key words: hypersensitivity, food antigens, cytokine imbalance, interleukins, autism spectrum disorders.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

Medical Association "Family Medicine Center" (Tomsk), ImmunoHealth Int. (USA).

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

Parents of all children who participated in the study signed informed consent.

Received 21.08.2017
Accepted 06.02.2018

Cherevko Natalia A., DM, Associate Professor, Department of Immunology and Allergology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Skirnevskaya Aleksandra V., Medical Laboratory Scientist, Family Medicine Center, Tomsk, Russian Federation.

Rosenstein Marina Yu., PhD, Nutritionist-Endocrinologist, ImmunoHealth Int., New York, USA.

Novikov Pavel S., Medical Resident, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Muraveinik Olga A., Medical Laboratory Scientist, Family Medicine Center, Tomsk, Russian Federation.

Denisov Andrei A., DM, Professor, Department of Immunology and Allergology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

✉ Cherevko Natalia A., e-mail: chna@0370.ru.