

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ НА ПИЩЕВЫЕ АНТИГЕНЫ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

© 2019 г. А. В. Скирневская<sup>1\*</sup>, Н. А. Черевко<sup>1</sup>, М. И. Худякова<sup>1</sup>,  
С. Э. Кондаков<sup>2</sup>

\*E-mail: skirnevskaya.a@gmail.com

<sup>1</sup>ФГБУ «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Томск, Россия;

<sup>2</sup>МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 28.03.2019

Согласно мировой статистике, в детской популяции продолжает нарастать частота развития расстройств аутистического спектра (РАС), 68–100 случаев на 1000 рожденных с преобладанием мальчиков над девочками (6–8:1) [5]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные этой проблеме, патогенез РАС по-прежнему остается спорным. Цель работы: изучение особенностей иммунного реагирования на пищевые антигены у детей с расстройствами аутистического спектра, проживающих в г. Томске. У детей с РАС установлено статистически значимое повышение частоты встречаемости гиперчувствительности к пищевым антигенам зерновых и молочных продуктов. Выявлена прямая корреляция диагностических значений IgG к АГ грибов рода *Candida* и концентрацией ИФН $\gamma$  в сыворотке крови. Полученные изменения сопровождались дисбалансом концентраций изучаемых цитокинов (ИЛ6, ИЛ4, ИЛ10, ИЛ17). Выявлена корреляционная между показателями степени когнитивных нарушений и гиперчувствительностью к пАГ молочных продуктов.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра, цитокины, *Candida albicans*, гиперчувствительность к пищевым антигенам

DOI: 10.31857/S102872210006965-6

Адрес: 634050 Томск, ул. Московский тракт, д. 2, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ, Скирневская Александра Владимировна. Тел: 8977 145 67 16 (моб.).

E-mail: skirnevskaya.a@gmail.com

Авторы:

**Скирневская А. В.**, аспирант кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ, Томск, Россия;

**Черевко Н. А.**, д.м.н., доцент кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ, Томск, Россия;

**Худякова М. И.**, ординатор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ, Томск, Россия;

**Кондаков С. Э.**, д.х.н., д.б.н., профессор МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Расстройство аутистического спектра (РАС) является наиболее быстро растущей группой патологии нервно-психического развития, согласно последним данным на 59 здоровых детей диагностируется 1 случай РАС [1].

В ряде опубликованных статей в 2016 г были представлены исследования о роли пищевых антигенов (пАГ) в нарушении пищевой толерантности и развитии патологических процессов, являющихся причинами воспалительных ответов в центральной нервной системе и иммунных дисфункций в кишечнике у пациентов с психическими расстройствами, шизофренией и РАС, описаны IgG4-опосредованная гиперчувствительность к пАГ глютена [2].

Исследования, проводимые в разных странах и школах, подчеркивают, что в рассмотрении вопросов этиологии и патогенеза РАС актуально дальнейшее изучение роли пАГ, цитокинов и инфекционных агентов в регуляции реакций хронического воспаления и их связи с когнитивными расстройствами, что позволит патогенетически обосновать таргетные критерии диагностики и персонализированной терапии.

**Цель работы:** изучить особенности иммунного реагирования на пищевые антигены у детей

с расстройством аутистического спектра, проживающими в г. Томске.

## МЕТОДЫ

Исследуемый материал – венозная кровь, взятая у детей с РАС (94 человека,  $7 \pm 2$  лет) и у практически здоровых детей, без когнитивных расстройств (20 человек,  $7 \pm 2$  лет). Специфическую IgG-зависимую гиперчувствительность (ГЧ) к 111 пАГ, объединенных по сходным антигенным структурам в 8 пищевых кластерах, проводили с использованием многокомпонентного ИФА по методике Immunohealth™ [3]. Концентрацию интерлейкинов в сыворотке крови (ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ-17, ИФН $\gamma$ ) оценивали с помощью ИФА с применением наборов реагентов фирмы Вектор-Бест (г. Новосибирск), Elabscience Biotechnology (КНР). Оценку когнитивных нарушений, изменений физического и психического статуса проводили с использованием стандартной анкеты АТЕС (Bernard Rimland and Stephen M. Edelson of the Autism Research Institute, рекомендован с 2015 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У детей с РАС была статистически значимо повышена частота выявления IgG-опосредованной ГЧ к пАГ молочных продуктов (критерий Манна-Уитни  $U=198$ ,  $p=0,012$ ). У 90% детей с РАС установлены повышенные значения к 8 и более пАГ группы молочного кластера, с наибольшей повторяемостью выявленной ГЧ к пАГ казеина (69,1% детей с РАС).

У 70% детей с РАС по сравнению с группой контроля были отмечены повышенные значения IgG к более чем 2м пАГ из кластера зерновых продуктов, с максимальной повторяемостью к пАГ пшеницы (76,6% детей), глютена (46,8%) и овса (42%) (критерий Фишера  $F= -0,338$ ,  $p<0,05$  и  $F= -0,441$ ,  $p<0,01$  соответственно).

В 100% случаев у детей с РАС имелись диагностические высокие титры IgG и IgA к антигенам грибов рода *Candida*. Получена положительная корреляция между концентрациями IgG к антигенам грибов рода *Candida* и концентрацией ИФН $\gamma$  ( $r=0,412$   $p=0,032$ ). Показано, что грибы рода *Candida* могут как инициировать, так и поддерживать воспалительные процессы в кишечнике. Благодаря схожим АГ детерминантам гриба и глютена могут вырабатываться перекрестные антитела к основному белку миеллина, вызывая симптомы РАС [4].

При оценке выраженности когнитивных нарушений по баллам АТЕС в группе детей с РАС, мы получили корреляционную зависимость с показателями концентраций IgG к пАГ молочного кластера (коэффициент корреляции Спирмена  $r=0,419$   $p=0,02$ ).

Нами установлено, что у детей с РАС по сравнению с группой здоровых детей снижены концентрации ИЛ4 ( $U=117$   $p=0,007$ ), ИЛ6 ( $U=217$   $p=0,05$ ), выявлены тенденции в повышение значений ИЛ17 и ИФН $\gamma$ , а также повышены значения коэффициентов соотношений в оценке превалирования про- и противовоспалительных балансов цитокинов ИФН $\gamma$ /ИЛ4 ( $U=135$   $p=0,001$ ), ИФН $\gamma$ /ИЛ10 ( $U=200,5$   $p=0,025$ ). В небольшом количестве исследований в основном на животных, показано, что противовоспалительные цитокины могут оказывать негативное влияние на когнитивное поведение, а ИЛ4, наоборот, положительно влияет на когнитивные функции мозга [5].

Полученные результаты указывают на дисбаланс цитокинов и превалирование вероятного иммунного реагирования на пАГ по Тх1-пути с участием провоспалительного цитокина ИФН $\gamma$  у детей с вкладом участия в воспаление грибов *Candida* в сочетании с гиперчувствительностью к пАГ злаковых продуктов. Тогда как при выраженных значениях суммарной встречаемости реагирования на пАГ молочных (казеин) продуктов максимальных показателей когнитивных нарушений по тесту АТЕС связано с тенденцией участия провоспалительного цитокина – ИЛ17.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Christensen D. L., Baio J., Braun K. V. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. 2016. 65(No. SS-3). P. 1–23.
2. Lionetti E., Leonardi S., Franzonello C. Gluten Psychosis: Confirmation of a New Clinical Entity // Nutrients. – 2015. – P. 5532–5539.
3. Розенштейн А. З., Розенштейн М. Ю., Кондаков С. Э., Черевко Н. А. Диагностика пищевой гиперчувствительности, опосредованной иммунопатологическими реакциями III типа. Российский иммунологический журнал. 2015. С. 150–152. [Rozenshtein A. Z., Rozenshtein M. Yu., Kondakov S. E., Cherevko N. A. Diagnostics of food hypersensitivity mediated by immunopathological reactions of type III. Russian Immunological Journal. 2015. p. 150–152.]
4. Brown A. J., Brown G. D., Netea M. G., Gow N. A. Metabolism impacts upon *Candida* immunogenicity and pathogenicity at multiple levels. Trends Microbiol. 2014;22(11):614–22.

5. Vojdani A., Campbell A.W., Anyanwu E., Kashanian A., Bock K., Vojdani E. Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: possible cross-reaction

with encephalitogenic proteins from milk, Chlamydia pneumoniae and Streptococcus group A. J Neuroimmunol. 2002;129(1–2):168–177.

## FEATURES OF FOOD HYPERSENSITIVITY IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

© 2019 A. V. Skirnevskaya<sup>1\*</sup>, N. A. Cherevko<sup>1</sup>, M. I. Khudiakova<sup>1</sup>, S. E. Kondakov<sup>2</sup>

\*E-mail: skirnevskaya.a@gmail.com

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Received: 14.03.2019. Accepted: 28.03.2019

According to world statistics, the incidence of autism spectrum disorders (68–100 cases per 1000 births) continues to increase in the children's population, with boys predominating over girls (6–8: 1) [4]. Despite numerous studies on this problem, the pathogenesis of autism remains controversial. The purpose of this work is to study the clinical and immunological interactions of IgG mediated food hypersensitivity, cytokine balance and psychological parameters in children with autism spectrum disorders living in Tomsk. As a result, it was noted that children with autism are statistically significantly more often hypersensitive to cereals and dairy. Revealed changes in the concentration of a number of interleukins in the serum. A direct correlation was found between the concentration of IgG to antigens of the fungi of the genus *Candida*, food AG of dairy and grain and the concentration of IFN $\gamma$  in serum.

*Key words:* autism spectrum disorder, food hypersensitivity, *Candida albicans*, interleukins

### Authors:

**Skirnevskaya A. V.**, ✉ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: skirnevskaya.a@gmail.com;

**Cherevko N. A.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Allergology and Immunology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

**Khudiakova M. I.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

**Kondakov S. E.**, Doctor of Chemical Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.