

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ТЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Черевко Н.А.¹, Худякова М.И.¹, Климов В.В.¹, Новиков П.С.^{1,2},
Никитина А.А.², Березовская К.В.², Кошкарлова Н.С.¹, Денисов А.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Томск, Россия

² ООО «Центр семейной медицины», г. Томск, Россия

Резюме. РАС страдает каждый 59-й ребенок. У пациентов с РАС чаще, чем в популяции в целом, присутствуют сопутствующие расстройства, которые могут усугубить течение основного заболевания или повлиять на постановку диагноза.

Цель работы — выделить клиничко-иммунологические фенотипы течения РАС.

Материалом исследования служили образцы крови детей двух групп исследования: дети с РАС (n = 100) и клинически здоровые (n = 30). На основании наличия сопутствующих заболеваний дети были разделены на 3 фенотипа: судорожный, инфекционный, дермато-респираторный и желудочно-кишечный.

В сыворотке крови определяли концентрации цитокинов IL-4, IL-6, IL-10, IFN γ , IL-17A. Модифицированным методом ИФА с применением методологии Immunohealth™ определяли концентрацию sIgG к 111 пищевым антигенам (ПАГ). Оценку показателей когнитивных и психофизиологических показателей у детей проводили с помощью анкеты АТЕС.

В результате исследования выделены клиничко-иммунологические фенотипы течения РАС, связанные с особым типом пищевой реактивности, цитокиновым профилем, клинической тяжестью психо-физиологических расстройств и сопутствующими коморбидными заболеваниями.

Во всех четырех фенотипах установлена повышенная активность синтеза специфических антител, связанного с изученным ПАГ гуморального иммунитета, повышенная концентрация суммарного sIgG к ПАГ и концентрации sIgG к бобовым продуктам и казеину, значения С-реактивного белка.

При этом в судорожном фенотипе (сопутствующие эпилепсия и судороги) максимальные концентрации sIgG установлены к пасленовым продуктам, повышена концентрация IL-10 и снижена концентрация IL-4, снижено содержание сывороточного железа и ферритина.

В инфекционном фенотипе (часто болеющие дети) — к зерновым и бродильным продуктам, повышены концентрации IL-10 и IFN γ и снижена концентрация IL-4, повышены абсолютное и относительное количество лимфоцитов и фибриноген.

Адрес для переписки:

Черевко Наталья Анатольевна
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
634055, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2.
Тел.: 8 (913) 920-50-52.
E-mail: chna@0370.ru

Address for correspondence:

Natalya A. Cherevko
Siberian State Medical University
2 Moskovskiy tract
Tomsk
634055 Russian Federation
Phone: +7 (913) 920-50-52.
E-mail: chna@0370.ru

Образец цитирования:

Н.А. Черевко, М.И. Худякова, В.В. Климов, П.С. Новиков, А.А. Никитина, К.В. Березовская, Н.С. Кошкарлова, А.А. Денисов «Клиничко-иммунологические фенотипы течения расстройств аутистического спектра» // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 2. С. 319-330.
doi: 10.15789/1563-0625-CIP-2588

© Черевко Н.А. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.A. Cherevko, M.I. Khudiakova, V.V. Klimov, P.S. Novikov, A.A. Nikitina, K.V. Berezovskaya, N.S. Koshkarova, A.A. Denisov "Clinical-immunological phenotypes of the autistic spectrum disorders", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2023, Vol. 25, no. 2, pp. 319-330. doi: 10.15789/1563-0625-CIP-2588

© Cherevko N.A. et al., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CIP-2588

В дермато-респираторном фенотипе (кожные высыпания) — к молочным продуктам, повышены концентрации IL-4 и IL-17A.

В желудочно-кишечном фенотипе зарегистрировано самое высокое количество реакций повышенных IgG к наибольшему спектру пАГ на фоне тенденции изменения в цитокиновом профиле в сторону повышения IFN γ в соотношениях IFN γ /IL-4 и IFN γ /IL-10.

Таким образом, выделенные фенотипы течения РАС связаны с влиянием пАГ и отражают особый вариант иммунологического воспалительного патогенеза, что позволяет персонифицировать элиминационные диеты, предложить мероприятия по коррекции и индивидуальной профилактике и, вероятно, рассчитать прогноз течения заболевания.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, фенотипы РАС, инфекционный фенотип, дермато-респираторный фенотип, желудочно-кишечный фенотип

CLINICAL-IMMUNOLOGICAL PHENOTYPES OF THE AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS

Cherevko N.A.^a, Khudiakova M.I.^a, Klimov V.V.^a, Novikov P.S.^{a, b},
Nikitina A.A.^b, Berezovskaya K.V.^a, Koshkarova N.S.^a, Denisov A.A.^a

^a Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

^b Center for Family Medicine LLC, Tomsk, Russian Federation

Abstract. Autistic spectrum disorders (ASD) affect about one in every 59 children. It is noteworthy that patients with ASD are more likely to have other comorbidities than the general population. Undoubtedly, they may aggravate clinical course of the underlying disease or affect the diagnostics. The aim of this work was to identify clinical and immunological phenotypes of the ASD clinical course. Patients and methods. The study included children classified in 2 groups: pediatric patients with ASD (n = 100), and clinically healthy children (n = 30). Based on the presence of comorbidities, the children were divided into 3 types of clinical patterns: convulsive, infectious, dermato-respiratory and gastrointestinal phenotypes. Cytokine concentrations in blood serum were determined by ELISA using Bender Medsystems (Austria) for IL-17A and Vector-Best (Russia) for IL-4, IL-6, IL-10, IFN γ . The concentration of spIgG to 111 nutritional antigens (IgG) was determined by a modified ELISA method using the Immunohealth™ technique. Assessment of cognitive and psychophysiological indices in children was carried out using the ATEC questionnaire. As a result of the study, clinical and immunological phenotypes were identified among the ASD patients, being associated with certain types of food tolerance, cytokine profile, clinical severity of psycho-physiological disorders and concomitant comorbid diseases. In all four phenotypes, were have revealed an increased synthesis of specific antibodies associated with humoral immunity for the studied food antigens, increased concentration of total spIgG to food antigens, concentration of spIgG to legumes and casein, and C-reactive protein levels.

Moreover, in convulsive phenotype (concomitant epilepsy and convulsions), the maximal concentrations of spIgG are shown for Solanaceae products, the concentration of IL-10 is increased, IL-4 amounts are reduced, and the content of serum iron and ferritin is also lowered. In the infectious phenotype (frequently ill children) the spIg's to grain and fermented products are detected, IL-10 and IFN γ concentrations are increased and IL-4 contents is reduced, along with increased absolute and relative number of lymphocytes and fibrinogen. In the dermato-respiratory phenotype (skin rashes) — to dairy products, the concentrations of IL-4 and IL-17A are increased. In the gastrointestinal phenotype, the highest number of elevated IgG responses to the largest range of food antigens was found in presence of changing cytokine profile, i.e., an increase in IFN γ in IFN γ /IL-4 and IFN γ /IL-10 ratios. Thus, the identified phenotypes of the ASD course are associated with the influence of food antigens and reflect a special variant of the immunological inflammatory pathogenesis, which makes it possible to personalize elimination diets, propose measures for correction and individual prevention, and, probably, to predict clinical course of the disease.

Keywords: autistic spectrum disorders, phenotypes, dermato-respiratory, gastrointestinal

Работа выполнена за счет средств ООО «Центр семейной медицины» (г. Томск), благотворительного фонда «Созидание» (г. Москва), с участием АРДА «АУРА» (г. Томск).

Введение

Расстройство аутистического спектра (РАС) представляет собой группу сложных многофакторных нарушений развития нервной системы, характеризующихся широким и вариабельным набором психоневрологических симптомов, включая дефицит социального общения, ограниченные интересы и повторяющееся поведение [10].

По оценкам Центра по контролю и профилактике заболеваний РАС страдает каждый 59-й ребенок [5]. Примечательно, что у пациентов с РАС чаще, чем в популяции в целом, присутствуют коморбидные расстройства. По данным различных исследований совместно с РАС отмечаются от 4 и более коморбидных заболеваний [36]. Их сочетания варьируют в разных случаях и имеют свои особенности в клинических проявлениях.

Обычно с РАС встречаются такие проблемы, как желудочно-кишечные расстройства, эпилепсия, хронические инфекции, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства развития, умственная отсталость, нарушения сна, обсессивно-компульсивное расстройство или депрессия, генетические болезни, включая синдром ломкой Х-хромосомы и туберозный склероз [16, 33].

Следует отметить, что некоторые из этих состояний могут иметь общие биологические механизмы реализации с РАС. Например, показано, что паттерны экспрессии генов у пациентов с РАС аналогичны паттернам у людей с шизофренией или биполярным расстройством [13]. Люди с этими состояниями также могут иметь общие генетические варианты и черты, такие как языковые трудности или агрессия.

Наиболее частыми сопутствующим заболеваниями у пациентов с РАС являются желудочно-кишечные симптомы (боль в животе, хронические запоры, диарея, вздутие живота) [9]. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся болью и метеоризмами, может вызывать проблемы с кормлением и усиливать негативное поведение, в том числе самоповреждение, у пациентов с РАС.

Есть данные, что измененная микробиота кишечника способна производить нейроэндокринные факторы, формируя пищевые предпочтения [29]. Так, 90% детей с РАС предпочитают в выборе пищи крахмалосодержащие продукты и проявляют неприязнь к овощам и фруктам [46]. Имеются научные работы о проблемах нарушения переваривания и транспорта углеводов на

фоне недостаточной ферментативной активности дисахаридов, данные об особой фекальной микробиоте с нарушенными функциями, влияющими на проницаемость кишечной стенки [17].

Нарушение проницаемости барьера слизистой оболочки кишечника, обнаруженное у пациентов с РАС, может приводить к транслокации повышенного количества как экзогенных нейротоксических пептидов бактериального происхождения (липополисахариды), так и пептидов диетического происхождения в иммунокомпетентные зоны за границами энтероцитов, запускать перепрограммирование дендритных клеток, макрофагов и лимфоцитов, потенцировать развитие адаптивного иммунного ответа, увеличивать количество цитокинов и эффекторных клеток в кровотоке, приводить к изменению механизмов контроля толерантности за пищевыми антигенами (пАГ) [46].

Есть данные, что примерно каждый третий пациент с РАС (по разным источникам от 10% до 30%) страдает сопутствующей эпилепсией, а люди с эпилепсией, по сравнению с населением, в целом подвержены восьмикратному риску развития РАС [7, 49], по другим источникам 8% детей с эпилепсией имеют диагноз РАС [40]. Связь может быть частично генетической, но также возможно, что эпилепсия приводит к определенным патологиям. Так, 60% детей с РАС имеют аномальную электроэнцефалограмму по сравнению с 6-7% в группе здоровых детей.

В разных исследованиях отмечается связь между наличием вирусной [40], бактериальной [28] инфекцией и РАС. Показано, что дети с РАС чаще, чем сверстники, подвержены инфекционным заболеваниям [4, 18]. Дети с РАС более склонны к инфекции в неонатальном периоде и в первые три года жизни по сравнению с обычными детьми [45].

У детей с РАС чаще встречается пищевая аллергия, ринит, астма и атопический дерматит, псориаз [22, 35]. Кроме того, аллергические состояния (астма, атопический дерматит, аллергический ринит, конъюнктивит) в раннем детстве связаны с высокой частотой более поздней постановки диагнозов РАС и СДВГ [11].

На основании приведенных данных следует вывод об отсутствии единого мнения, какие же заболевания влияют на развитие и течение РАС, подтверждая в целом актуальность изучения влияния триггеров коморбидных заболеваний. Понимание моделей совместной встречаемости сопутствующих заболеваний при РАС, выделение клинико-иммунологических фенотипов позволяет оценить особенности иммуннопатогенеза, а также открыть подходы к персональной терапии, сделать воспаление управляемым, а значит — остановить прогрессирование основного заболевания.

Исходя из этого, целью нашей работы стало выделение клинко-иммунологических фенотипов течения РАС, связанных с балансом цитокинов, показателями пищевой гиперчувствительности и психо-физиологическими параметрами у детей с РАС.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе поликлинического отделения ООО «Центр семейной медицины». В нем приняло участие 130 детей, которые были разделены на две группы. Основная группа была представлена 100 детьми, у каждого из которых было диагностировано РАС различной степени тяжести. Стаж постановки диагноза составил 3-4 года. Контрольная группа была представлена 30 соматически здоровыми детьми. Средний возраст детей в обеих группах составил 7 ± 2 года. В обеих группах детей ранее мы выделили дифференцированные реакции пищевой гиперчувствительности.

Все родители детей подписывали информированное согласие на проведение комплексных исследований и обработку персональных данных.

По результатам анамнестических данных 97% обследованных детей с РАС имели жалобы, связанные с желудочно-кишечными симптомами, такими как: потеря аппетита, метеоризм, вздутие, запоры, диарея. Эти симптомы подтверждают данные о распространенности общего присутствия фенотипа ЖКТ при РАС, характеризующегося повышенной проницаемостью кишечника и аномалиями со стороны иммунной системы (ИС) кишечника, что подробно описывается в разной литературе [8, 24]. Поэтому было принято решение стратифицировать группу, учитывая базовый фенотип связанный с ЖКТ, по

дополнительным коморбидным заболеваниям, и провести сравнение показателей между всеми группами между собой и группой здоровых детей.

Таким образом, были выделены следующие группы в зависимости от коморбидных заболеваний: «Судорожный тип» (сопутствующие эпилепсия и судороги и проблемы ЖКТ в 100%, $n = 8$), «Дермато-респираторный тип» (кожные заболевания и проблемы ЖКТ в 100%, $n = 31$), «Инфекционный тип» (часто болеющие дети, присутствуют проблемы ЖКТ в 97%, $n = 24$) и дети с РАС с отсутствием дополнительных коморбидных заболеваний за исключением проблем с ЖКТ ($n = 26$) (табл. 1). Не вошли в состав групп дети с РАС, у которых отмечались болезни сердца ($n = 6$) и щитовидной железы ($n = 5$). Для сравнения использовалась контрольная группа клинически условно здоровых детей ($n = 30$).

В качестве материала исследования использовали кровь, взятую натощак или после 4 часов голодания из подкожных вен области локтевого сгиба. Исследовались следующие параметры: концентрации IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN γ — методом ИФА с применением наборов Bender Medsystems (Австрия) к IL-17A и «Вектор-Бест» (Россия) к IL-4, IL-6, IL-10, IFN γ .

Модифицированным методом ИФА с применением методологии Immunohealth™ определяли концентрацию spIgG к 111 пАГ и персональный расчет риска «норма-патология» [1].

Для оценки показателей когнитивных и психофизиологических изменений у детей с РАС, а также определения степени тяжести заболевания, родители детей на основании собственных наблюдений, заполняли специализированную анкету — Autism Treatment Evaluation Checklist (АТЕС). Результаты анкетирования родителей детей контрольной группы не превышали 10 бал-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПО ПРИЗНАКАМ КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОНЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ БАЛЛОВ АТЕС, СООТВЕТСТВУЮЩИХ ТЯЖЕСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ РАС

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE STUDIED GROUPS ACCORDING TO THE SIGNS OF COGNITIVE AND PSYCHONEUROPHYSIOLOGICAL CHANGES IN ATEC SCORES CORRESPONDING TO THE SEVERITY OF ASD MANIFESTATIONS

Подгруппа Subgroup	1 Судорожный тип Convulsive type	2 Инфекционный тип Infectious type	3 Дермато- респираторный тип Dermato- respiratory type	4 Желудочно- кишечный тип Gastrointestinal type	5 Контрольная группа Control group
Размер выборки Size sample	8	24	31	26	30
Тест АТЕС Test ATEC	124 (122-132)	112 (104-119)	91 (69-103)	71 (50-99)	0

лов, что свидетельствовало об отсутствии заболевания у детей.

Статистический анализ был выполнен в программе IBM SPSS Statistics 23.0 (США) с использованием критериев Колмогорова–Смирнова, U-критерия Манна–Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Во всех четырех исследуемых группах были повышены значения sIgG к бобовым продуктам, казеину и значения С-реактивного белка.

Для оценки психонейрокогнитивных показателей у детей с РАС использовали тест АТЕС. Самые высокие значения АТЕС, равные 124 (122–132) баллам, определялись у детей с РАС из группы «Судорожный тип». В анамнезе заболевания детей данной группы врачами-психоневрологами были зафиксированы случаи приступов эпилепсии и судорог.

Некоторые исследователи полагают, что аутичные проявления у детей могут являться частью нейрокогнитивной составляющей эпилепсии [47]. Было высказано предположение, что, возможно, причиной одновременного возникновения РАС и эпилепсии является то, что одна и та же патология головного мозга вызывает оба расстройства [51]. Например, общие патогенетические процессы, связанные с нейронными патологиями (аномальное накопление агрегатов белка альфа-синуклеина в нейронах, нервных волокнах или глиальных клетках, дисфункция синапсов в головном, спинном мозге или периферической нервной системе и т. д.) [26]. Также известно, что дупликации локуса 15q11-13 или вариантов числа копий 15q13 часто связаны с РАС и эпилепсией и несколько ключевых генов-кандидатов расположены в этих локусах [49], но возможны и другие варианты *de novo* в различных генах, ассоциированных с риском развития эпилепсии.

В группе «Судорожного типа» были обнаружены самые высокие концентрации суммарного sIgG к пАГ ($U = 21$, $p = 0,001$) и концентрация sIgG к пАГ пасленовых продуктов ($U = 9,5$, $p = 0,021$) по сравнению со всеми исследуемыми группами (табл. 2). На фоне этого выявлен дисбаланс цитокинов. Концентрация IL-4 понижена ($U = 19$, $p = 0,01$), а концентрация IL-10 увеличена ($U = 22$, $p = 0,05$) (табл. 3).

Концентрация sIgG к *C. albicans* была выше, чем в контрольной группе ($U = 18$, $p = 0,003$). Среди исследуемых клинико-лабораторных показателей выявлены низкие значения сывороточного железа ($U = 6$, $p = 0,05$) и ферритина ($U = 6$, $p = 0,019$) (табл. 4).

Таким образом, выявленные самые высокие значения суммарного sIgG к пАГ, сопряженные

с самыми высокими показателями теста АТЕС, указывают на высокую степень иммунного реагирования на пАГ.

Превалирующим в данном случае механизме воздействия может являться влияние пАГ пасленовых продуктов — именно к ним выявлены самые высокие значения sIgG по сравнению со всеми исследуемыми группами.

В пасленовых продуктах содержатся гликоалкалоиды (соланин и хакоинин), разрушающие холестеринсодержащие мембраны кишечного эпителия и способствующие увеличению его проницаемости [6].

Во второй исследуемой группе — «Инфекционный тип» (часто болеющие дети, преимущественно ОРВИ 6–7 раз в год) результаты теста АТЕС составили 112 (104–119) баллов. Были обнаружены повышенные концентрации суммарного sIgG к пАГ ($U = 47$, $p = 0,011$) и sIgG к зерновым продуктам ($U = 56$, $p = 0,027$) и самые высокие концентрации sIgG к бродильным продуктам ($U = 47$, $p = 0,029$) (табл. 2).

Концентрации IFN γ ($U = 4$, $p = 0,006$) и IL-10 ($U = 26$, $p = 0,004$) были повышены, а IL-4 ($U = 28$, $p = 0,001$) снижена по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Установлена высокая концентрация sIgG к *C. albicans* (табл. 4). Статистически значимо повышены показатели, характеризующие протекание воспалительного процесса: общее количество лейкоцитов ($U = 6$, $p = 0,032$), абсолютное количество лейкоцитов — и процесса свертывания крови — фибриноген ($U = 6$, $p = 0,028$) (табл. 5).

Самые высокие концентрации sIgG по сравнению со всеми исследуемыми группами установлены к пАГ бродильных продуктов, что свидетельствует об усилении бродильных процессов в кишечнике, что создает благоприятные условия для роста грибов рода *Candida*, чья концентрация также повышена у данной группы детей.

В группе «Дермато-респираторный тип» у детей в анамнезе жизни имелись указания о наличии кожных высыпаний, дерматитов, посещений врачей аллергологов и дообследование по сопутствующим заболеваниям, связанным с аллергическими воспалениями. В данной группе детей результаты теста АТЕС составили 91 (69–103) балл. Установлены повышенные концентрации суммарного sIgG к пАГ ($U = 272$, $p = 0,033$) и sIgG к бродильным продуктам ($U = 276$, $p = 0,039$). В данной группе обнаружена самая высокая концентрация sIgG к молочным продуктам ($U = 115$, $p = 0,021$) (табл. 2).

Концентрация IL-4 статистически значимо была выше по сравнению с контрольной группой ($U = 35$, $p = 0,003$), «Судорожным типом» и детьми без проявлений ($U = 101$, $p = 0,001$) (табл. 3). Установлены повышенные концентрации IL-17A

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИИ sIgG К ПИЩЕВЫМ АНТИГЕНАМ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 2. CONCENTRATIONS OF sIgG TO FOOD ANTIGENS IN THE STUDIED GROUPS

Группа Group	1 Судорожный тип Convulsive type	2 Инфекцион- ный тип Infectious type	3 Дермато-ре- спираторный тип Dermato- respiratory type	4 Желудочно- кишечный тип Gastrointestinal type	5 Контрольная группа Control group
Суммарный sIgG, мкг/мл Total sIgG, µg/mL	6268 (6099-8548)*	5008 (4062-6333)*	4079 (3680-5222)*	4859 (3888-6287)*	3060 (2152-4537)
sIgG к зерновым продуктам, мкг/мл sIgG to grain products, µg/mL	571 (506-874)	778 (352-1261)*	250 (122-342)	551 (281-988)*	194 (106-562)
sIgG к глютену, мкг/мл sIgG to gluten, µg/mL	247 (195-273)	275 (244-416)	178 (154-216)	189 (138-294)	157 (106-212)
sIgG к молочным продуктам, мкг/мл sIgG to dairy products, µg/mL	932 (759-8548)	1599 (1151-1664)	1776 (1047-2092)*	1559 (718-2541)*	1074 (339-2234)
sIgG к казеину, мкг/мл Casein sIgG, µg/mL	236 (211-390)*	163 (130-207)*	170 (146-299)*	201 (134-330)*	140 (107-170)
sIgG к бобовым продуктам, мкг/мл sIgG to legumes, µg/mL	346 (286-440)*	363 (225-477)*	332 (234-409)*	305 (148-483)*	149 (44,5-217,5)
sIgG к бродильным продуктам, мкг/мл sIgG to fermentation products, µg/mL	601 (548-805)	1125 (678-1236)*	683 (504-722)*	666 (460-846)*	499 (328-646)
sIgG к пасленовым продуктам, мкг/мл sIgG to solanaceae products, µg/mL	486 (458-693)*	257 (159-379)	314 (222-354)	142 (121-178)	153 (109-288)

Примечание. * – уровень значимости $p < 0,05$.

Note. *, significance level $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 3. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 3. CONCENTRATIONS OF CYTOKINES IN THE STUDIED GROUPS

Группа Group	1 Судорожный тип Convulsive type	2 Инфекционный тип Infectious type	3 Дермато- респираторный тип Dermato- respiratory type	4 Желудочно- кишечный тип Gastrointestinal type	5 Контрольная группа Control group
IL-17A, пг/мл IL-17A, pg/mL	7,1 (4,2-16,6)	8,7 (6,2-11,2)	10,6 (8,2-14,3)*	6,1 (3,9-11,8)	6,9 (2,9-15,0)
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	7,3 (4,6-9,9)*	4,1 (0,9-10,5)*	17,7 (15,6-19,8)*	14,6 (11,1-16,1)	16,3 (15,6-17,1)
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	15,95 (9,1-22,8)	8,0 (1,4-25,7)	15,3 (4,1-18,0)	12,8 (10,6-17,9)	15,8 (18,3-20,4)
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	30,8 (23,6-38,0)*	24,4 (19,2-30,7)*	16,2 (12,9-19,1)	17,4 (15,6-21,2)	17,5 (16,3-19,5)
IFNγ, пг/мл IFN γ , pg/mL	7,9 (4,3-11,4)	24,5 (8,6-25,1)*	13,1 (2,6-15,9)	12,9 (4,7-14,9)	13,4 (11,2-14,2)

Примечание. * – уровень значимости $p < 0,05$.

Note. *, significance level $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 4. КОНЦЕНТРАЦИИ spIgG К *CANDIDA ALBICANS* В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 4. CONCENTRATIONS OF spIgG TO *CANDIDA ALBICANS* IN THE STUDIED GROUPS

Группа Group	1 Судорожный тип Convulsive type	2 Инфекционный тип Infectious type	3 Дермато- респираторный тип Dermato- respiratory type	4 Желудочно- кишечный тип Gastrointestinal type	5 Контрольная группа Control group
spIgG к <i>Candida albicans</i> , мкг/мл spIgG to <i>Candida albicans</i> , µg/mL	282 (275-302)*	597 (433-792)*	477 (328-527)*	401 (268-504)*	248 (220-276)

Примечание. * – уровень значимости $p < 0,05$.

Note. *, significance level $p < 0.05$.

($U = 12$, $p = 0,014$) и spIgG к *C. albicans* ($U = 154$, $p = 0,002$) (табл. 5).

В четвертой группе детей «Желудочно-кишечного типа» отмечался самый низкий результат по тестам АТЕС, равный 71 (50-99) баллу и концентрации цитокинов статистически значимо не отличались от контрольной группы, однако в то же время установлены высокие показатели spIgG к пАГ. Суммарный spIgG к пАГ ($U = 425$, $p = 0,001$), концентрация spIgG к зерновым ($U = 466$, $p = 0,001$), молочным ($U = 66$, $p = 0,001$), бобовым ($U = 556$, $p = 0,017$), бродильным ($U = 564$, $p = 0,022$) (табл. 2) продуктам была статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Эта группа представляет особый интерес, так как в ней было зарегистрировано самое высокое количество реакций повышенных IgG к наибольшему спектру пАГ. В литературе часто описывается, что у детей с РАС имеется одновременная пищевая гиперчувствительность к зерновым и молочным продуктам, что зарегистрировано именно в данной группе.

При этом в группе детей «Желудочно-кишечного типа» отношение $IFN\gamma/IL-4$ (0,88) выше, чем $IFN\gamma/IL-10$ (0,79). Это указывает на дисбаланс цитокинов и активацию провоспалительного типа иммунного ответа по Th1-пути, что также наблюдается и в других исследованиях [30, 32].

Обсуждение

В литературе описано, что лектины, содержащиеся в бобовых продуктах, повышают проницаемость слизистой кишечника для бактериальных токсинов, агглютинируют эритроциты, вызывая нарушение всасывания в кишечнике. Имеются данные, что рецепторами для лектинов бобовых продуктов являются углеводные рецепторы (С-лектиновые PRR) на энтероцитах кишечника и иммуннокомпетентных клетках, активируя ответные реакции на высвобождения аларминов [34].

Наличие повышенных концентраций spIgG к пАГ молочных продуктов и их потенциальная циркуляция может оказывать существенное влияние на когнитивную функцию детей с РАС. Это может быть связано с перекрестной реакцией ИС на белок казеин и основной белок миелина, благодаря схожести их антигенных детерминант. Продукты неполного расщепления казеина – казоморфины из бычьего β -казеина являются опиоидными пептидами, которые связываются с μ -опиоидными рецепторами в дофаминергических, серотонинергических и ГАМКергических путях [41].

В сочетании с низким уровнем циркулирующих пептидаз и повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) это может вызывать накопление опиоидных пептидов в крови и головном мозге. Следствием этого является опиоид-зависимая модуляция нейромедиаторной системы и функционирования центральной нервной системы (ЦНС), что может привести к развитию РАС [20]. Исследования *in vitro* показали, что β -казоморфин-7 может изменять пролиферацию лимфоцитов и вызывать продукцию провоспалительных цитокинов [39].

Употребление в пищу картофеля, содержащего гликоалкалоиды, может значительно усугубить воспаление кишечника. Это показано *in vivo* на мышах с дефицитом гена *IL10*, рацион которых состоял из картофеля [29].

Низкие концентрации IL-4 как нейротрофического фактора, возможно, негативно влияют на функционирование ЦНС. Так, уменьшение концентрации IL-4 приводит к воспалению в менингеальных миелиноидных клетках и снижению когнитивных способностей. У мышей с нокаутом гена *IL4* наблюдаются когнитивные нарушения [15].

В то же время повышение концентрации IL-10, возможно, происходит в ответ на воспаление с целью сдерживания эпилепсии, снижения гиперреактивности и противоэпилептических приступов. IL-10 эндогенно высвобождается им-

ТАБЛИЦА 5. ЗНАЧЕНИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 5. VALUES OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN THE STUDIES GROUPS

Группа Group	1 Судорожный тип Convulsive type	2 Инфекцион- ный тип Infectious type	3 Дермато-ре- спираторный тип Dermato- respiratory type	4 Желудочно- кишечный тип Gastrointestinal type	5 Контрольная группа Control group
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	111 (110-121)	129 (126-129)	123 (119-129)	122 (118-131)	127 (120-129)
Гематокрит, % Hematocrit, %	36 (35-37)	37 (36-39)	38 (35-40)	38 (36-39)	37 (36-39)
Количество эритроцитов, 10 ¹² /л RBC count, 10 ¹² /L	4,7 (4,2-4,7)	4,8 (4,5-5,2)	4,7 (4,3-4,9)	4,6 (4,3-4,8)	4,5 (4,4-4,7)
Ферритин, мкг/л Ferritin, µg/L	23 (19-27)*	44 (35-47)	36 (23-51)	46 (32-66)	42 (40-65)
Сывороточное железо, мкмоль/л Serum iron, µmol/L	15 (14-16)*	21,9 (18,5-23)	14,5 (11,6-16,6)	16 (8-19)	22,1 (18,4-22,7)
СОЭ, см ESR, cm	3 (2-5)	8 (6-10)	5 (2-7)	5 (3-7)	6 (5-7)
Общее количество лейкоцитов, г/л Total number of leukocytes, g/L	7,1 (5,7-8,4)	9,1 (8,1-12,2)*	6,7 (5,5-8,5)	7,2 (5,9-8,9)	5,1 (5,6-6,9)
Абсолютное количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л Absolute white blood cell count, 10 ⁹ /L	2,8 (2,5-3,3)	5,0 (4,1-5,6)*	3 (2,5-3,7)	3,0 (2,6-3,7)	2,6 (1,8-3,2)
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	51 (40-52)	48 (35-55)	42 (39-47)	44 (40-50)	44 (37-52)
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	0,7 (0,35-1,35)*	2,10 (2,00-2,45)*	0,95 (0,52-1,15)*	0,8 (0,2-1,2)	0,15 (0,0-0,7)
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2,1 (1,9-2,3)	3,06 (2,90-3,58)*	2,49 (2,40-2,84)	2,7 (2,3-3,3)	2,2 (2,1-2,7)
Общий белок, г/л Total protein, g/L	69 (38-70)	71 (70-74)	67 (65-73)	70 (67-73)	66,5 (64,0-68,2)

Примечание. * – уровень значимости $p < 0,05$.

Note. *, significance level $p < 0.05$.

мунными клетками и глией посредством отрицательной обратной связи при воспалении [21] и вовлечен в патогенез нейроиммунных заболеваний различной этиологии, такие как черепно-мозговая травма, периферическое воспаление, нейродегенерация и аутоиммунный процесс. Общей чертой этих нарушений является недо-

статочность передачи сигналов/биодоступности IL-10 и воспаление [25]. На животных моделях показано, что воспаление способствует развитию эпилепсии и ухудшению ее течения [48].

C. albicans имеет схожие антигенные детерминанты с глютенем, что делает возможным перекрестной реакции, в результате чего может

повышаться иммунная агрессия на белки злаковых продуктов, провоцируя симптомы сходные с целиакией [14]. Нарушается нормальное переваривание злаковых продуктов, фруктов и овощей, усиливаются бродильные процессы в толстом кишечнике и нарушается расщепление клетчатки, вследствие чего создаются благоприятные условия для дальнейшего роста гриба *Candida*, который в свою очередь через TLR стимулирует выработку $IFN\gamma$. $IFN\gamma$ способствует синтезу IgG и активирует макрофаги, экзоцитирующие, наряду с провоспалительными цитокинами, простагландины, усиливающие проницаемость кишечной стенки для нерасщепленных белков пищи и сенсибилизацию к этим белкам, вызывая нарушение пищевой толерантности ко все большему числу продуктов. Поддерживается воспаление и происходит вторичное нарушение пищеварения. Кроме того, в процессе распада органических веществ из глюкозы *C. albicans* производит ацетальдегид, который воздействует на центральную допаминергическую систему, увеличивая уровни дофамина, тем самым влияя на когнитивные функции человека, способствуя развитию аутистического поведения.

Стереотипное поведение — один из симптомов РАС, по данным исследования разных авторов, коррелирует со снижением активности TGF- β 1 и GM-CSF, а также с повышением активности IL-1 β , IL-6, IL-8, IL12p40, TNF α и интерферон $IFN\gamma$ [42].

По литературным данным, пациенты с РАС в 1,6 раза чаще страдают экземой и атопическим дерматитом [19], а дети с аллергическими заболеваниями имеют повышенный риск развития РАС [27]. Есть исследования, показывающие, что существует дозозависимая связь между более частыми сопутствующими атопическими заболеваниями и повышенным риском развития СДВГ или РАС в более позднем возрасте по сравнению с детьми, у которых никогда не диагностировались какие-либо аллергические заболевания.

Как известно, аллергическое воспаление связано с активацией тучных клеток и эозинофилов и продукцией IgE. Однако дети с РАС в нашем исследовании не имели статистически значимых повышенных значений общего IgE в сыворотке крови.

В то же время показано, что высокие концентрации IL-4 связаны с риском развития РАС высокой степени тяжести [23], что связано с когнитивными функциями. IL-4 индуцирует дифференцировку Th2 клеток. Впоследствии Th2-клетки продуцируют IL-4, также цитокин продуцируется тучными клетками, эозинофилами и базофилами [52]. Наличие дерматитов вызывает вовлечение кожного барьера в течение

основного заболевания как дополнительного шокового органа сенсибилизации.

Однако в группе «Дермато-респираторный тип» также повышены концентрации IL-17A, продуцируемый клетками Th17. Клетки Th17 играют центральную роль в борьбе с внеклеточными патогенами, особенно в тканях слизистых оболочек [50]. Также тучные клетки могут способствовать продукции IL-17A [10, 35, 49]. IL-17A увеличивается в сыворотке крови детей с РАС [1], что наблюдалось и в ранее проведенном нами исследовании [2]. Известные работы связывают повышение концентрации IL-17A с отменой пищевой толерантности, что отражает механизмы реагирования на пищевые продукты с участием Th17. Кроме того, IL-17 является важным медиатором аномалий развития нервной системы, связанных с материнской иммунной активацией во время беременности, и было обнаружено, что IL-17 вызывает пороки развития коры головного мозга [44].

IL-17A действует на эпителиальные, мезенхимальные и иммунные клетки, продуцируя ряд медиаторов воспаления, включая хемоаттрактанты нейтрофилов, моноцитов и факторы роста, антимикробные пептиды и белки острой фазы [50]. Хотя эти медиаторы воспаления помогают поддерживать эффективную защиту от патогенов, нарушение регуляции может привести к чрезмерному воспалению, а Th17-путь иммуннорегуляции вовлечен во многие аутоиммунные расстройства, включая те, которые влияют на ЖКТ, такие как болезнь Крона и язвенный колит, поэтому особенно важен для поддержания равновесия между защитой от патогенов и толерантностью к комменсалам [38, 50]. IL-17A, как известно, активируется при некоторых аутоиммунных системных и неврологических заболеваниях [31, 43]. И в нашем исследовании отмечается повышенная концентрация spIgG к *C. albicans* по сравнению со всеми исследуемыми группами, что тоже говорит о вовлечении IL-17A.

Одним из объяснений повышения и IL-4 и IL-17A является способность клеток Th17 легко трансдифференцироваться в Th1. Это дает возможность быстрого перехода от борьбы с внеклеточными патогенами к внутриклеточным [43].

Во многих исследованиях сообщается о дисбалансе как противо-, так и провоспалительных цитокинов при РАС и эти данные довольно противоречивы. Используемое в нашем исследовании разделение детей с РАС на группы позволяет объяснить получаемые различия в концентрациях цитокинов как особые клинико-иммунологические фенотипы течения РАС.

Иммунная гипотеза развития РАС в настоящее время считается основной, и с помощью нее становится возможным объяснить различия

клинических фенотипов и сопутствующих заболеваний, влияющих на течение и тяжесть заболевания. Выделенные фенотипы течения РАС связаны с влиянием пищевых антигенов, отражают особый вариант иммунологического воспалительного патогенеза, что позволяет адаптировать и персонализировать элиминационные диеты, а значит и образ жизни, предложить мероприятия по коррекции.

Заключение

Выделенные клинико-иммунологические фенотипы РАС подтверждают современное предположение о необходимости поисков персонализированных подходов для коррекции основных проявлений аутистических расстройств, обнадёживают поиски биологической терапии и правила формирования профилактических программ для клинико-социальной адаптации таких детей.

Список литературы / References

1. Розенштейн А.З., Розенштейн М.Ю., Кондаков С.Э., Черевко Н.А. Новый методологический подход к созданию персонализированной элиминационной диеты при пищевой непереносимости, обусловленной иммунопатологическими реакциями III типа // Российский иммунологический журнал, 2015. Т. 9, №. 18. С. 150-153. [Rosensteyn M.Yu., Rosensteyn A.Z., Kondakov S.E., Cherevko N.A. New methodological approach to the creation of a personalized elimination diet in food intolerance caused by type III immunopathological reactions. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 9, no. 18, pp. 150-153. (In Russ.)]
2. Худякова М.И., Черевко Н.А., Новиков П.С., Березовская К.В. Особенности цитокинового профиля у детей с расстройством аутистического спектра // Бюллетень сибирской медицины, 2020. Т. 19, №. 4. С. 174-178. [Khudiakova M.I., Cherevko N.A., Novikov P.S., Berezovskaya K.V. Features of the cytokine profile in children with autism spectrum disorder. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2020, Vol. 19, no. 4, pp. 174-178. (In Russ.)]
3. Al-Ayadhi L.Y., Mostafa G.A. Elevated serum levels of interleukin-17A in children with autism. *J. Neuroinflamm.*, 2012, Vol. 9, no. 1, pp. 1-6.
4. Atladóttir H.O., Schendel D.E., Lauritsen M.B., Henriksen T.B., Parner E.T. Patterns of contact with hospital for children with an autism spectrum disorder: a Danish register-based study. *J. Autism Dev. Disord.*, 2012, Vol. 42, no. 8, pp. 1717-1728.
5. Baio J., Wiggins L., Christensen D.L., Maenner M.J., Daniels J., Warren Z., Kurzius-Spencer M., Zahorodny W., Rosenberg C.R., White T., Durkin M., Imm P., Nikolaou L., Yeargin-Allsopp M., Lee L., Harrington L., Lopez M., Fitzgerald R., Hewitt A., Pettygrove S., Constantino J., Vehorn A., Shenouda J., Hall-Lande J., Naarden B.K., Dowling N.F. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveill. Summ.*, 2018, Vol. 67, no. 6, pp. 1-23.
6. Binienda A., Twardowska A., Makaro A., Salaga M. Dietary carbohydrates and lipids in the pathogenesis of leaky gut syndrome: an overview. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 21, 8368. doi: 10.3390/ijms21218368.
7. Boltor P.F., Carcani-Rathwell I., Hutton J., Goode S., Howlin P., Rutter M. Epilepsy in autism: features and correlates. *Br. J. Psychiatry*, 2011, Vol. 198, no. 4, pp. 289-294.
8. Buffington S.A., di Prisco G.V., Auchtung T.A., Ajami N.J., Petrosino J.F., Costa-Mattioli M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*, 2016, Vol. 165, no. 7, pp. 1762-1775.
9. Buie T., Campbell D.B., Fuchs III G.J., Furuta G.T., Levy J., VandeWater J., Whitaker A.H., Atkins D., Bauman M.L., Beaudet A.L., Carr E.G., Gershon M.D., Hyman S.L., Jirapinyo P., Jyonouchi H., Kooros K., Kushak R., Levitt P., Levy S.E., Lewis J.E., Murray K.F., Natowicz M.R., Sabra A., Wershil B.K., Weston S.C., Zeltzer L., Winter H. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*, 2010, Vol. 125, Suppl. 1, pp. S1-S18.
10. Careaga M., Rogers S., Hansen R.L., Amaral D.G., van de Water J., Ashwood P. Immune endophenotypes in children with autism spectrum disorder. *Biol. Psychiatry*, 2017, Vol. 81, no. 5, pp. 434-441.
11. Chen M.H., Su T.P., Chen Y.S., Hsu J.W., Huang K.L., Chang W.H., Chen T., Pan T., Bai, Y.M. Is atopy in early childhood a risk factor for ADHD and ASD? A longitudinal study. *J. Psychosom. Res.*, 2014, Vol. 77, no. 4, pp. 316-321.
12. Chen X., Churchill M.J., Nagar K.K., Tailor Y.H., Chu T., Rush B.S., Jiang Z., Wang E.B., Renz B.W., Wang H., Fung M.C., Worthley D.L., Mukherjee S., Wang T.C. IL-17 producing mast cells promote the expansion of myeloid-derived suppressor cells in a mouse allergy model of colorectal cancer. *Oncotarget*, 2015, Vol. 6, pp. 32966-32979.
13. Chisholm K., Lin A., Abu-Akel A., Wood S.J. The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2015, Vol. 55, pp. 173-183.
14. Corouge M., Loridant S., Corouge M., Loridant S., Fradin C., Salleron J., Damiens S., Moragues M.D., Souplet V., Jouault T., Robert R., Dubucquoi S., Sendid B., Colombel J.F., Poulain D. Humoral immunity links *Candida albicans* infection and celiac disease. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 3, e0121776. doi: 10.1371/journal.pone.0121776.
15. Derecki N.C., Cardani A.N., Yang C.H., Quinlins K.M., Cribfield A., Lynch K.R., Kipnis J. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J. Exp. Med.*, 2010, Vol. 207, no. 5, pp. 1067-1080.
16. Doshi-Velez F., Ge Y., Kohane I. Comorbidity clusters in autism spectrum disorders: an electronic health record time-series analysis. *Pediatrics*, 2014, Vol. 133, no. 1, pp. e54-e63.

17. Fattorusso A., di Genova L., Dell'Isola G.B., Mencaroni E., Esposito S. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*, 2019, Vol. 11, no. 3, 521. doi: 10.3390/nu11030521.
18. Inscoe J.R., Bones C. Additional difficulties associated with aetiologies of deafness: outcomes from a parent questionnaire of 540 children using cochlear implants. *Cochlear Implants Int.*, 2016, Vol. 17, no. 1, pp. 21-30.
19. Isaksen J., Bryn V., Diseth T.H., Heiberg A., Schjølberg S., Skjeldal O.H. Children with autism spectrum disorders – the importance of medical investigations. *Eur. J. Paediat. Neurol.*, 2013, Vol. 17, no. 1, pp. 68-76.
20. Jarmołowska B., Bułko M., Fiedorowicz E., Cieślińska A., Kordulewska N.K., Moszyńska M., Kostyra E. Role of milk-derived opioid peptides and proline dipeptidyl peptidase-4 in autism spectrum disorders. *Nutrients*, 2019, Vol. 11, no. 1, 87. doi: 10.3390/nu11010087.
21. Kettenmann H., Hanisch U.K., Noda M., Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiol. Rev.*, 2011, Vol. 91, no. 2, pp. 461-553.
22. Kohane I.S., McMurry A., Weber G., MacFadden D., Rappaport L., Kunkel L., Bickel J., Wattanasin N., Spence S., Murphy S., Churchill S. The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PloS One*, 2012, Vol. 7, no. 4, e33224. doi: 10.1371/journal.pone.0033224.
23. Krakowiak P., Goines P.E., Tancredi D.J., Ashwood P., Hansen R.L., Hertz-Picciotto I., van de Water J. Neonatal cytokine profiles associated with autism spectrum disorder. *Biol. Psychiatry*, 2017, Vol. 81, no. 5, pp. 442-451.
24. Kushak R.I., Buie T.M., Murray K.F., Newburg D.S., Chen C., Nestoridi E., Winter H.S. Evaluation of intestinal function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2016, Vol. 62, no. 5, pp. 687-691.
25. Kwilasz A.J., Grace P.M., Serbedzija P., Maier S.F., Watkins L.R. The therapeutic potential of interleukin-10 in neuroimmune diseases. *Neuropharmacology*, 2015, Vol. 96, pp. 55-69.
26. Lee B.H., Smith T., Paciorkowski A.R. Autism spectrum disorder and epilepsy: disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav.*, 2015, Vol. 47, pp. 191-201.
27. Lee C.Y., Chen M.H., Jeng M.J., Hsu J.W., Tsai S.J., Bai Y.M., Hung G., Yen H., Chen T., Su T.P. Longitudinal association between early atopic dermatitis and subsequent attention-deficit or autistic disorder: A population-based case-control study. *Medicine (Baltimore)*, 2016, Vol. 95, no. 39, e5005. doi: 10.1097/MD.00000000000005005.
28. Lintas C., Altieri L., Lombardi F., Sacco R., Persico A.M. Association of autism with polyomavirus infection in postmortem brains. *J. Neurovirol.*, 2010, Vol. 16, no. 2, pp. 141-149.
29. Lyte M. Microbial endocrinology and nutrition: a perspective on new mechanisms by which diet can influence gut-to-brain communication. *PharmaNutrition*, 2013, Vol. 1, no. 1, pp. 35-39.
30. Manzardo A.M., Henkhaus R., Dhillon S., Butler M.G. Plasma cytokine levels in children with autistic disorder and unrelated siblings. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 2012, Vol. 30, no. 2, pp. 121-127.
31. Masi A., Glozier N., Dale R., Guastella A.J. The immune system, cytokines, and biomarkers in autism spectrum disorder. *Neurosci. Bull.*, 2017, Vol. 33, no. 2, pp. 194-204.
32. Meltzer A., van de Water J. The role of the immune system in autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2017, Vol. 42, no. 1, pp. 284-298.
33. Ming X., Brimacombe M., Chaaban J., Zimmerman-Bier B., Wagner G.C. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J. Child Neurol.*, 2008, Vol. 23, no. 1, pp. 6-13.
34. Mishra A., Behura A., Mawatwal S., Kumar A., Naik L., Mohanty S.S., Manna D., Dokania P., Mishra A., Patra S., Dhiman R. Structure-function and application of plant lectins in disease biology and immunity. *Food Chem. Toxicol.*, 2019, Vol. 134, 110827. doi: 10.1016/j.fct.2019.110827.
35. Miyazaki C., Koyama M., Ota E., Swa T., Amiya R.M., Mlunde L.B., Tachibana Y., Yamamoto-Hanada K., Mori R. Allergies in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Rev. J. Autism Dev. Disord.*, 2015, Vol. 2, no. 4, pp. 374-401.
36. Mpaka D.M., Okitundu D.L.E.A., Ndjukendi A.O., N'situ A.M., Kinsala S.Y., Mukau J.E., Ngoma V.M., Kashala-Abotnes E., Ma-Miezi-Mampunza S., Vogels A., Steyaert J. Prevalence and comorbidities of autism among children referred to the outpatient clinics for neurodevelopmental disorders. *Pan Afr. Med. J.*, 2016, Vol. 25, 82. doi: 10.11604/pamj.2016.25.82.4151.
37. Nakae S., Suto H., Berry G.J., Galli S.J. Mast cell-derived TNF can promote Th17 cell-dependent neutrophil recruitment in ovalbumin-challenged OTII mice. *Blood*, 2007, Vol. 109, no. 9, pp. 3640-3648.
38. Omenetti S., Pizarro T.T. The Treg/Th17 axis: a dynamic balance regulated by the gut microbiome. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 639. doi: 10.3389/fimmu.2015.00639.
39. Pal S., Woodford K., Kukuljan S., Ho S. Milk intolerance, beta-casein and lactose. *Nutrients*, 2015, Vol. 7, no. 9, pp. 7285-7297.
40. Pan P.Y., Tammimies K., Bölte S. The association between somatic health, autism spectrum disorder, and autistic traits. *Behav. Genet.*, 2020, Vol. 50, no. 4, pp. 233-246.
41. Reichelt K.L., Tveiten Bioengineer D., Knivsberg A.M., Brønstad G. Peptides' role in autism with emphasis on exorphins. *Microb. Ecol. Health Dis.*, 2012, Vol. 23, no. 1, 18958. doi: 10.3402/mehd.v23i0.18958.
42. Robinson-Agramonte M.D.L.A., Noris García E., Fraga Guerra J., Vega Hurtado Y., Antonucci N., Semprún-Hernández N., Schultz S., Siniscalco D. Immune dysregulation in autism spectrum disorder: what do we know about it? *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 6, 3033. doi: 10.3390/ijms23063033.
43. Rose D.R., Yang H., Careaga M., Angkustsiri K., van de Water J., Ashwood P. T cell populations in children with autism spectrum disorder and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav. Immun. Health*, 2020, Vol. 2, 100042. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100042.

44. Rudolph M.D., Graham A.M., Feczko E., Miranda-Dominguez O., Rasmussen J.M., Nardos R., Entringer S., Wadhwa P.D., Buss C., Fair D.A. Maternal IL-6 during pregnancy can be estimated from newborn brain connectivity and predicts future working memory in offspring. *Nat. Neurosci.*, 2018, Vol. 21, no. 5, pp. 765-772.
45. Sabourin K.R., Reynolds A., Schendel D., Rosenberg S., Croen L.A., Pinto-Martin J.A., Schieve L.A., Newschaffer C., Lee L., DiGiuseppi, C. Infections in children with autism spectrum disorder: Study to Explore Early Development (SEED). *Autism Res.*, 2019, Vol. 12, no. 1, pp. 136-146.
46. Sharp W.G., Jaquess D.L., Lukens C.T. Multi-method assessment of feeding problems among children with autism spectrum disorders. *Res. Autism Spectr. Disord.*, 2013, Vol. 7, no. 1, pp. 56-65.
47. van Eeghen A.M., Pulsifer M.B., Merker V.L., Neumeyer A.M., van Eeghen E.E., Thibert R.L., Cole A.J., Leigh F.A., Plotkin S.R., Thiele E.A. Understanding relationships between autism, intelligence, and epilepsy: a cross-disorder approach. *Dev. Med. Child Neurol.*, 2013, Vol. 55, no. 2, pp. 146-153.
48. Vezzani A., Lang B., Aronica E. Immunity and inflammation in epilepsy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2015, Vol. 6, no. 2, a022699. doi: 10.1101/cshperspect.a022699.
49. Viscidi E.W., Triche E.W., Pescosolido M.F., McLean R.L., Joseph R.M., Spence S.J., Morrow E.M. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PloS One*, 2013, Vol. 8, no. 7, e67797. doi: 10.1371/journal.pone.0067797.
50. Viscidi E.W., Triche E.W., Pescosolido M.F., McLean R.L., Joseph R.M., Spence S.J., Morrow E.M. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PloS One*, 2013, Vol. 8, no. 7, e67797. doi: 10.1371/journal.pone.0067797.
51. Ye C.J., Feng T., Kwon H.K., Raj T., Wilson M.T., Asinovski N., McCabe C., Lee M.H., Frohlich I., Paik H., Zaitlen N., Hacohen N., Stranger B., Jager D., Mathis D., Regev A., Benoist C. Intersection of population variation and autoimmunity genetics in human T cell activation. *Science*, 2014, Vol. 345, no. 6202, 1254665. doi: 10.1126/science.1254665.
52. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*, 2015, Vol. 75, no. 1, pp. 14-24.

Авторы:

Черевко Н.А. — д.м.н., профессор кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Худякова М.И. — соискатель кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Климов В.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Новиков П.С. — соискатель кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; заведующий клинико-диагностической лабораторией ООО «Центр семейной медицины», г. Томск, Россия

Никитина А.А. — семейный врач, заведующая дневным стационаром ООО «Центр семейной медицины», г. Томск, Россия

Березовская К.В. — врач общей врачебной практики, врач-педиатр ООО «Центр семейной медицины», г. Томск, Россия

Кошкарлова Н.С. — к.м.н., доцент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Денисов А.А. — д.м.н., профессор кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Authors:

Cherevko N.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Khudiakova M.I., External PhD Student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Klimov V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Novikov P.S., PhD Applicant, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University; Head, Clinical Diagnostic Laboratory, Center for Family Medicine LLC, Tomsk, Russian Federation

Nikitina A.A., Family Doctor, Head of the Day Hospital, Center for Family Medicine LLC, Tomsk, Russian Federation

Berezovskaya K.V., General Practitioner, Pediatrician, Center for Family Medicine LLC, Tomsk, Russian Federation

Koshkarova N.S., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Denisov A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Allergology and Immunology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Поступила 30.09.2022

Принята к печати 08.11.2022

Дата онлайн-публикации 14.11.2022

Received 30.09.2022

Accepted 08.11.2022

Date of publication online 14.11.2022