



ОСНОВЫ **ИММУНОДИЕТОЛОГИИ**

А.З. Розенштейн,
С.Э. Кондаков,
М.Ю. Розенштейн,
Н.А. Черевко

ТЕХНОСФЕРА
Москва
2020

УДК 612.017.1 + 641 + 615.874

ББК 51.230 + 52.54

О75

О75 Основы иммунодиетологии

/А.З. Розенштейн, С.Э. Кондаков, М.Ю. Розенштейн, Н.А. Черевко

Москва: ТЕХНОСФЕРА, 2020. – 288 с. ISBN 978-5-94836-593-0

Предлагаемая монография ориентирована на специалистов с медицинским образованием, главным образом на врачей-диетологов, профессионально занимающихся проблемами персонализации питания и влияния рациона питания на здоровье человека. Она может быть также интересна специалистам широкого профиля, интересующимся проблемами здоровья человека в условиях быстро меняющегося техногенного мира.

В XXI веке в средствах массовой информации все чаще звучит тезис, что персонализация питания – основное направление в развитии диетологии и превентивного здравоохранения будущего. Очевидно, что термин «индивидуальный подбор питания» имеет смысл только в применении к каждому индивиду, которому должны быть адресованы рекомендации по точно соответствующему питанию. У диетологии, которая описана в современных учебниках, нет инструмента персонализации. В руках врача-диетолога (нутрициолога) две методики: одна направлена на подсчет калорийности съеденной пищи, другая – на учет ее компонентного и нутриентного состава: белков, углеводов, микроэлементов, витаминов и т.д.

Для того чтобы решить задачу персонализации питания, авторы предлагают вернуть в диетологию конкретного человека с использованием известного подхода иммунологии – исследования воздействия того или иного пищевого антигена на иммунную систему (ИС) человека. При «негативном» воздействии антигенов продукта питания на ИС, обнаруживаемом с помощью лабораторного иммунологического теста и предлагаемой авторами оригинальной методики его расшифровки, дополнительно применяется стандартная методика иммунологии – элиминация данного продукта из рациона питания. Такой подход позволил авторам выделить новое научное направление в диетологии – иммунодиетологию™, раздел персонализированной диетологии, занимающийся изучением влияния пищевых антигенов на иммунологические механизмы, контролирующие адаптацию организма к его пищевой среде.

Монография представляет собой первую попытку создания научно обоснованной персонализированной системы питания и не претендует на абсолютную истину. Вполне возможно, что появившиеся новые научные направления – нутрициогенетика, нутрициогеномика, эпигеномика, протеомика, метаболомика, экотрофология, санология (медицинская валеология) и др., предложат и другие объективные критерии персонализации питания.

УДК 612.017.1 + 641 + 615.874

ББК 51.230 + 52.54

© АО «РИЦ «ТЕХНОСФЕРА», оригинал-макет, оформление, 2020

© А.З. Розенштейн, С.Э. Кондаков, М.Ю. Розенштейн, Н.А. Черевко, 2020

ISBN 978-5-94836-593-0

Содержание

Глава 1. Техногенная трансформация пищевой среды	15
§ 1. Введение.....	15
§ 2. «Колумбов обмен».....	16
§ 3. «Зеленая революция» 1940–1970-х годов.....	18
§ 4. Агропромышленная революция.....	20
4.1. Пищевая химия как товарообразующий фактор в пищевой индустрии.....	20
4.2. Химические методы интенсификации сельскохозяйственной индустрии.....	23
4.2.1. Продукты <i>organic</i>	25
4.2.2. Продукты <i>free from</i>	27
4.3. Рафинированные продукты (<i>processed food</i>).....	28
4.3.1. Рафинирование злаковых (рис, пшеница, рожь).....	28
4.3.2. Рафинирование масел.....	29
4.3.3. Сахар-рафинад.....	29
4.4. Генная инженерия.....	31
§ 5. Заключение.....	33
Литература к введению и главе 1.....	37
Глава 2. Взаимодействие пищевых антигенов с иммунной системой	42
§ 1. Введение.....	42
1.1. Глоссарий.....	42
§ 2. Антигены.....	50
2.1. Понятие АГ. Пищевые антигены.....	50
2.2. Основные характеристики АГ.....	52
2.3. Изменение антигенности ПАГ.....	53
2.4. Особенности видоспецифических эпитопов для пищевых АГ.....	57
§ 3. Антитела.....	59
3.1. Общие сведения.....	59
3.2. Классы антител.....	61
3.3. Иммуноглобулины класса G (IgG).....	62
3.3.1. Субклассы IgG.....	63
3.4. Иммуноглобулины классов M (IgM), A (IgA), D (IgD), E (IgE).....	65
§ 4. Иммунный ответ.....	67
4.1. Первичный иммунный ответ.....	68
4.2. Вторичный иммунный ответ.....	70
§ 5. Толерантность иммунной системы к пищевым антигенам.....	71
5.1. Типы иммунологической толерантности.....	71

5.2. Толерантность к пАГ в системе ЖКТ.....	73
5.3. Пищевая дезадаптация.....	75
§ 6. Гиперчувствительность. Реакции гиперчувствительности.....	76
§ 7. Кишечный барьер. Проницаемость для АГ. Трансцитоз.....	80
7.1. Кишечный барьер, его роль в физиологии пищеварения.....	80
7.2. Проницаемость кишечного барьера. Трансцитоз.....	82
§ 8. Антиген-индуцированные иммунные реакции в кровотоке.....	91
8.1. Имунокомплексные реакции пАГ-сАТ.....	91
8.2. Цитотоксические реакции.....	92
8.3. Изменение реологических свойств крови вследствие трансцитоза пАГ.....	95
§ 9. Заключение.....	95
Литература к главе 2.....	97

Глава 3. Диагностические подходы в иммунодиетологии.

Тест (ELISA IgG)_n к пищевым антигенам как инструмент иммунодиетологии	104
§ 1. Введение.....	104
1.1. Глоссарий.....	107
§ 2. Аналитический обзор современных тестов на ПН.....	111
2.1. Классификация тестов по типу маркера реакции.....	111
2.1.1. Клеточные тесты (КТ).....	112
2.1.2. Иммунологические тесты.....	118
2.1.3. Интегральные тесты.....	124
§ 3. Современные подходы к определению критерия «норма — патология» в тестах на пищевую непереносимость.....	127
3.1. Физическая модель теста.....	127
3.2. Количество пАГ, необходимое для теста на ПН.....	127
3.3. Что реально регистрируется в тестах на ПН в ситуации <i>in vitro</i> ?.....	130
3.4. Цель тестирования.....	130
3.5. Референтные интервалы. Критерий «норма — патология».....	132
3.6. Общепринятый подход к определению референтных интервалов в клеточных и интегральных тестах.....	134
3.7. Общепринятый подход к определению референтных интервалов в иммунологических тестах.....	136
3.8. Выводы.....	144
§ 4. Многокомпонентный тест (ELISA IgG) _n на специфические иммуноглобулины класса G к пищевым антигенам (пАГ).....	145
4.1. Тест-система для теста (ELISA IgG) _n	145
4.2. Дизайн эксперимента с многокомпонентным тестом (ELISA IgG) _n	149

4.3. Графическое представление выходных данных теста (ELISA IgG)n.....	151
4.4. Математический подход к обработке данных теста (ELISA IgG)n.....	153
4.5. Вид частотных гистограмм и функций плотности распределения вероятности (ФПРВ) IgG иммунных откликов от тестируемых ПАГ в тесте (ELISA IgG)n.....	155
4.6. Критерий «норма — аномалия». Идентификация пищевых антигенов — иммуноантагонистов ПАГ(i) по данным теста (ELISA IgG)n.....	160
4.7. Тест (ELISA IgG4)n к ПАГ.....	163
4.8. Выводы.....	165
Литература к главе 3.....	167
Глава 4. Иммунодиетология. Практическое применение.....	175
§ 1. Введение.....	175
1.1. Глоссарий.....	176
1.2. Программа питания «Иммунохелс™».....	177
1.2.1. Основные отличия программы питания «Иммунохелс™» от других диетологических программ.....	179
1.3. Исследования динамики интегральных IgG иммунных ответов до и после элиминационной диеты.....	180
1.3.1. Сравнение амплитуд IgG иммунных откликов в интегральном IgG иммунном ответе до и после элиминационной диеты.....	181
1.3.2. Сравнение огибающих интегральных иммунных ответов при повторном тестировании.....	181
1.3.3. Сравнение частотных характеристик интегральных IgG иммунных ответов при повторном тестировании.....	185
1.4. Тест (ELISA IgG)n как превентивный инструмент диетологии.....	187
1.4.1. Определение степени пищевой адаптации пациента к тестируемому набору ПАГ.....	187
1.5. К вопросу о погрешности тестирования на основе (ELISA IgG)n.....	192
§ 2. Программа «Иммунохелс» в диетологической практике.....	199
2.1. Механизмы и пути восстановления саморегуляции.....	199
2.2. Иллюстративные примеры из диетологической практики.....	201
Пример 1: Ф. К., 9 лет, этнический русский, школьник.....	201
Пример 2: М. И., 58 лет, этнический латыш, бизнесмен, бывший профессиональный спортсмен.....	206
Пример 3: Е. К., 38 лет, этническая русская, преподаватель, бывшая балерина.....	210

Пример 4: М. П., 44 года, афроамериканец (США), сотрудник банка	213
Пример 5: В. С., 59 лет, нативный американец (этнический индеец), бизнесмен	218
Пример 6: А. А., 43 года, этнический украинец, врач-офтальмолог	221
Пример 7: С. Д., 32 года, этническая индианка, программист	224
Литература к главе 4	230

**Глава 5. Иммунодиетология. Научные исследования. Нарушение
иммунологической толерантности к пищевым антигенам как триггер
развития ряда неинфекционных хронических заболеваний**

§ 1. Введение	232
§ 2. Исследование влияния пАГ-иммуноантагонистов на развитие метаболических нарушений	236
2.1. Метаболический синдром. Современное состояние проблемы	236
2.1.1. Метаболические нарушения как следствие воспаления на территории GALT	240
2.1.2. Метаболический синдром и микробиота кишечника	242
2.2. Цель исследования	243
2.3. Дизайн исследования	244
2.3.1. Селективные выборки пациентов для скрининга	244
2.3.2. Инструментарий исследования	245
2.4. Результаты исследования	246
2.4.1. Оценка эндокринных показателей у волонтеров исследуемой и контрольной групп	246
2.4.2. Оценка иммунологических показателей у волонтеров исследуемой и контрольной групп	247
2.4.3. Оценка биохимических показателей у волонтеров исследуемой и контрольной групп	248
2.4.4. Оценка частоты встречаемости IgG-опосредованной гиперчувствительности в наборе пАГ	249
2.4.5. Оценка зависимости исходов от факторов риска	251
2.4.6. Выводы	253
2.5. Сравнение результатов скрининга, проведенного на основе традиционного подхода к обработке данных многокомпонентного теста (ELISA IgG) _n и подхода «Иммунохелс™»	254
§ 3. Особенности нарушений пищевой толерантности у детей с расстройством аутического спектра	256
3.1. Введение	256
3.2. Цель работы	257
3.3. Дизайн исследования	257

3.4. Результаты и обсуждение.....	258
3.4.1. Особенности выявленной специфической IgG- гиперчувствительности к АГ зерновых продуктов.....	258
3.4.2. Особенности специфической гиперчувствительности к АГ молочных продуктов.....	260
3.4.3. Особенности специфической гиперчувствительности к АГ растительных белков семейства бобовых.....	261
3.4.4. Особенности цитокинов сыворотки крови у детей с РАС.....	262
3.4.5. Клинико-лабораторные данные.....	264
3.5. Заключение.....	265
§4. Исследование статистических распределений величин концентраций сывороточных специфических IgG в различных популяциях.....	266
4.1. Введение. Обзор.....	266
4.2. Исследование распределения величин концентраций сывороточных специфических IgG для различных популяций.....	268
4.2.1. Цель исследования.....	268
4.2.2. Дизайн исследования.....	268
4.2.3. Методика скрининга.....	269
4.2.4. Результаты. Обсуждение.....	271
4.2.5. Выводы.....	276
Литература к главе 5.....	277

От авторов

Предлагаемая коллективная монография ориентирована на специалистов с медицинским или биологическим образованием, главным образом врачей-диетологов или нутрициологов, профессионально занимающихся вопросами индивидуализации питания и влияния пищевого рациона на состояние здоровья человека.

Книга может быть также полезна специалистам широкого профиля, интересующимся этими актуальными проблемами современности. Поток сообщений в средствах массовой информации, в популярной и околонаучной литературе способен скорее ввести в заблуждение, чем помочь в понимании проблемы подбора индивидуального рациона в современной пищевой среде. В этой книге мы предлагаем одно из возможных решений данной проблемы.

Вопросы составления рациона питания изучаются в разделе медицины под названием «диетология», однако в классических учебниках нет современного инструмента индивидуализации. В руках у врача-диетолога две методики: одна направлена на подсчет калорийности съеденной пищи, другая — на учет ее компонентного и нутриентного состава (белков, углеводов, микроэлементов, витаминов и т. д.). В рамках подобного подхода нет связи с конкретным человеком. Именно поэтому во многих западных странах нет врачей-диетологов, а есть диетологи и нутрициологи — не медицинские специалисты.

Для решения задачи индивидуализации питания мы предлагаем вернуть в рассмотрение взаимодействие конкретного человека с пищей. Для прогнозирования влияния потребляемой пищи на человека мы предлагаем использовать известный в иммунологии подход — *in vitro* экспериментальное исследование воздействия того или иного продукта на иммунную систему (ИС) человека, так как за взаимодействие с любыми белковыми структурами отвечает именно иммунная система.

При «негативном» воздействии продукта на ИС, обнаруживаемом при помощи специального иммунологического теста и разработанной авторами оригинальной методики обработки данных, применяется другой стандартный подход иммунологов-аллергологов — элиминация данного продукта из рациона питания и употребление в пищу продуктов, не вызвавших «негативной реакции» ИС. Если исследуется представительная выборка из локальной пищевой среды конкретного человека и обнаруживается, что продуктов с «негативным» воздействием на его иммунную систему достаточно много, то предлагаемая авторами методика позволяет сформировать индивидуальный рацион питания, построенный на основе элиминационной диеты.

Такой подход, определяющий реакцию индивидуального человека на конкретный продукт питания на основе иммунологического анализа, позволяет

выделить новое научное направление в диетологии — иммунодиетологию^{TM 1}, раздел персонализированной диетологии, в рамках которого изучается воздействие пищевых антигенов на иммунологические механизмы, контролирующие адаптацию организма к локальной пищевой среде, и учитывается влияние иммунной системы на процессы пищеварения и работу ретикулоэндотелиальной системы.

Целями иммунодиетологии являются снижение влияния пищевой антигенной нагрузки на эффекторные реакции адаптивной иммунной системы в тонкой и толстой кишке посредством введения индивидуальной элиминационной диеты и нахождения персонализированных корреляций между пищевыми антигенами и показателями системного воспаления как основными факторами развития неинфекционных заболеваний.

В рамках представлений иммунодиетологии причина неудачи классических подходов к борьбе с ожирением, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и прочими «болезнями цивилизации» кроется в игнорировании активного участия иммунной системы в регуляции специфического иммунного ответа, спровоцированного антигенами продуктов питания современной чрезвычайно разнообразной, в большей части артефактной, пищевой среды. По нашему мнению, именно увеличение частоты встречаемости феномена гиперчувствительности к пище, обусловленного избытком поступления пищевых антигенов через кишечный барьер и, как следствие, неполной элиминацией ретикулоэндотелиальной системой иммуногенного материала, лежит в основе стремительного роста «болезней цивилизации» в современном мире.

Авторы выражают свою искреннюю благодарность проф., д. м. н. А. Ю. Барановскому, проф., д. б. н. В. Л. Воейкову, проф. д. м. н. О. С. Кобяковой, доктору А. В. Волкову, к. б. н. О. С. Прокопцевой, Д. Луо, PhD (США), к. м. н. Б. Р. Резапову, д. м. н. С. А. Габрусенко, к. м. н. К. С. Селезневой, доктору М. Н. Внуковой, к. ф.-м. н. Е. Б. Берику, аспиранту СибГМУ П. С. Новикову и многим коллегам, принимавшим участие в обсуждении материалов и создании монографии. Особую благодарность авторы приносят Я. Е. Берику, без которого было бы невозможно создание всего пакета программного обеспечения.

¹ ИммунодиетологияTM — зарегистрированный в РФ товарный знак, который используется при коммерческом предоставлении услуги индивидуального подбора питания.

Введение

В настоящее время формируются новые направления в диетологии, сфокусированные на создании персонализированных рационов питания. В числе таких направлений — генетические исследования, вероятностно определяющие предрасположенность людей к тому или иному типу пищи и степень риска связанных с пищей заболеваний [1]; изучение разнообразия микробиоты человека, формирующей эндогенные энтеротипы, особенностей пищеварения и состояния кишечного (кишечного) барьера (КБ) [2, 3]; исследование индивидуальных реакций иммунной системы (ИС) на пищевые антигены (ПАГ), проникающие в кровеносную систему через КБ и провоцирующие транзиторные изменения пищевой толерантности и реактивности адаптивного иммунного ответа (ИО) [4, 5]. В представляемой монографии рассматриваются вопросы индивидуализации рациона питания на основе исследований процессов взаимодействия ИС с ПАГ.

Существующие представления о физиологии пищеварения, теории питания и соответствующая индустрия базируются на тезисе о «всеядности» человека вне зависимости от расовой и этнической принадлежности. Этот постулат лежит в основе всех без исключения рекомендаций по здоровому питанию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и авторитетных руководств [6, 7].

Согласно общепринятому определению всеядность (лат. *omnivora* или *omniphaga*) — это способность биологических существ употреблять в пищу максимально широкий спектр растительных, животных или грибных организмов [8]. С точки зрения классической диетологии *Homo sapiens* — идеальный пример всеядного (омнивора) существа, о чем свидетельствуют все его значимые анатомические и физиологические особенности [9, 10]. Любой представитель *Homo sapiens*, живущий на нашей планете, способен употреблять в пищу невероятно широкий спектр самых разнообразных представителей растительного и животного мира как в термически обработанном, так и в натуральном виде, включая мясо животных и рыб. Примерами могут служить кухня народов Севера, для которой характерно употребление сырого мяса и рыбы в свежем, замороженном или сушеном виде, японская кухня — в ней также используют сырую рыбу и морепродукты, китайская кухня с богатейшим выбором живых организмов, употребляемых в пищу, итальянское карпаччо и многое другое [11–16].

В иммунологии пища ассоциируется с понятием пищевого антигена (ПАГ), поскольку сам термин «антиген» (АГ) относится к биологическим веществам, несущим чужеродную генетическую информацию, и в этом смысле для ИС ПАГ ничем не отличаются от АГ бактерий, вирусов и иных патогенов, часто попадающих, как и пища, оральным путем в организм человека [17]. Во внутренней среде организма ПАГ, как и все прочие АГ, обладают потенциальной

способностью индуцировать специфические реакции ИС, или иммунный ответ (ИО) [18]. При этом все без исключения АГ (включая ПАГ) обязательно распознаются ИС, но не как генетически «абсолютно чужое», а как «чужое», не имеющее маркировки или признаков «своего». Иными словами, ИС может распознать биологический материал как «чужой», но может принять его и за «свой» при наличии определенных маркеров. В случае с ПАГ эти маркеры всецело зависят от врожденной или индуцированной оральной толерантности ИС, формирующейся сразу после рождения ребенка [19].

С точки зрения иммунологии феномен всеядности полностью определяется иммунологической толерантностью организма *Homo sapiens* к ПАГ и подразумевает неотвечаемость, или отсутствие реакции, при взаимодействии ИС с ПАГ на всех этапах пищеварительного процесса.

Известно, что формирование у человека динамического состояния иммунологической (оральной) толерантности к ПАГ начинается с момента рождения и должно поддерживаться в течение всей жизни. С одной стороны, этот процесс генетически детерминирован наличием тех или иных пищеварительных ферментов, с другой — отражает динамически взаимосвязанные процессы пищеварения в тонкой и толстой кишке: транслокацию (транзитоз) ПАГ через кишечный барьер (КБ), численность и характеристики микробиоты, цитокиновую регуляцию адаптивного клеточного иммунитета. Выполняя свое основное предназначение, а именно сохранение постоянства «своего», ИС использует отлаженные эффекторные механизмы для всех без исключения «чужих» АГ, а именно: синтез специфических иммуноглобулинов (Ig) — IgG, IgE, а также секреторных иммуноглобулинов (sIg) — sIgA, нейтрализацию АГ с образованием иммунных комплексов, разрушение АГ с активацией систем фагоцитоза, клеточной цитотоксичности (антителозависимой, секреторной, несекреторной) и т.д. Установлено, что отсутствие иммунологической толерантности к определенным ПАГ, независимо от этнического состава популяции, встречается сравнительно редко (в среднем у 2–3 % общего числа особей) и, как правило, выражается в форме аллергической реакции немедленного типа, опосредованной иммуноглобулинами класса E (IgE) [20, 21].

Наличие у *Homo sapiens* эволюционно обусловленной, врожденной или индуцированной иммунологической толерантности ИС к подавляющему большинству ПАГ определило тот факт, что классическая диетология постулировала положение о всеядности как догму и исторически была сфокусирована только на процессах пищеварения, происходящих в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), и изучении свойств самих продуктов. Такие понятия, как калорийность различных продуктов, их нутриентный состав и сбалансированное питание, — краеугольные камни классической диетологии и традиционных теорий питания [22–24]. Иммунные процессы, связанные с проникновением

ПАГ-толерогенов в кровеносную систему через КБ и последующим их взаимодействием с элементами ИС в крови, до настоящего времени оставались вне поля зрения и научного интереса классической диетологии.

Отметим, что диетология в ее классическом виде, без иммунологической основы с ее постулатом о человеческой «всеядности», оказалась чрезвычайно удобной для пищевой индустрии, выпускающей сложные многокомпонентные продукты и пищевые смеси с самыми неожиданными комбинациями агрессивных и часто встречающихся ПАГ. Микродозы синтетических ингредиентов (красители, эмульгаторы, консерванты и пр.), не всегда вызывающие ИО на уровне мукозального иммунитета, часто не просто приводят к изменению состава микробиоты, увеличению проницаемости КБ, проникновению значительных доз ПАГ в кровеносную систему с последующей реакцией ИС в виде гуморального и клеточного ответов, но и сами могут вызывать прямую иммунную агрессию.

Для описания этого феномена авторы ввели термин «пищевая дезадаптация», означающий несоответствие функциональных возможностей пищеварительной, иммунной и выделительной систем человека нутриентному составу рациона питания, фактически составляющего его пищевую среду — важнейшую часть среды обитания для любого биологического вида. По нашей гипотезе, именно процессы взаимодействия ПАГ с ИС в крови могут приводить к транзиторной/манифестной отмене иммунологической толерантности к определенным продуктам, антигенной перегрузке ИС и развитию состояния гиперчувствительности, которое является предиктором ряда хронических неинфекционных персистирующих заболеваний, получивших в наше время определение болезней цивилизации, а по сути болезней «пищевой дезадаптации» [25, 26].

Введенный авторами термин «иммунодиетология™» определяет новое направление диетологической науки, в рамках которого изучается влияние ПАГ на иммунологические механизмы, контролирующие иммунологическую адаптацию конкретного организма к пищевой среде. В основе иммунодиетологии лежит феномен кишечной транслокации (транцитоза) ПАГ из ЖКТ в кровеносную систему, приводящий к вероятностной отмене иммунологической толерантности (ИТ) иммунной системы для ряда ПАГ-иммуноантагонистов — ПАГ(i). Этот процесс выражается в потенциальной инициации гуморального и клеточного ИО, проявляющихся в форме специфических реакций гиперчувствительности I–IV типов [27]. В рамках иммунодиетологии доминантное значение для развития отсроченных патологических процессов имеют аномальные реакции гиперчувствительности Тип II–III.

Реакции гиперчувствительности Тип I, приводящие к немедленному аллергическому ответу, выходят за рамки иммунодиетологии и в данной работе

не рассматриваются, но в практике, при работе с пациентами, безусловно, учитываются [18]. Методы диагностики и идентификации аномальных реакций гиперчувствительности Тип II–III в ситуации *in vitro* освещены в третьей главе. Продуктами иммунных реакций гиперчувствительности Тип III являются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) «пищевой антиген — специфическое АТ» (пАГ-сАТ), продуктами цитотоксических реакций гиперчувствительности Тип II — лизис клеток крови. Последовательность нумерации типов гиперчувствительности определена очередностью этапов взаимодействия пАГ с ИС.

По гипотезе авторов, в ситуации, когда некая критическая доза пАГ(i), вызывающих аномально высокие амплитуды иммунных реакций, попадает в кровоток постоянно, концентрация циркулирующих и фиксированных иммунных комплексов пАГ-сАТ может достигать уровня, при котором возникает длительная рециркуляция средне- и низкомолекулярных ЦИК. Это приводит к фиксации части таких комплексов посредством сIgG на клетках тканей-мишеней и вызывает локальные воспалительные процессы, являющиеся потенциальной причиной возникновения ряда системных хронических иммунокомплексных заболеваний, связанных с поражением сосудов, суставов, паренхиматозных органов и приводящих к повреждению как клеток тканей, так и клеток крови (цитоллиз эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов), т. е. к развитию иммунопатологических реакций II типа и связанных с ними заболеваний [28].

В рамках данной гипотезы длительное поступление пАГ(i) и их контакт с иммунокомпетентными клетками рассматриваются как факторы, приводящие к развитию гиперчувствительности, для которой характерны изменение реологических свойств крови и нарушения в работе ретикулоэндотелиальной системы. Состояние гиперчувствительности является потенциальным триггером возникновения системного хронического воспаления и, как следствие, развития ряда неинфекционных персистирующих заболеваний (НПЗ), известных как «болезни цивилизации» [26]. По современным литературным данным, до 80% населения развитых стран имеет разные типы гиперчувствительности к продуктам локальной пищевой среды [25, 29, 30]. Эта логика, лежащая в основе иммунодиетологии, объясняет истинные причины возникновения «болезней цивилизации», связанные с исторически быстрым кардинальным изменением антигенного состава продуктов питания в цивилизованных странах, пищевой дезадаптацией населения и, как следствие, вероятностным развитием системных воспалительных процессов у представителей популяции.

Целями иммунодиетологии являются:

- иммунологический контроль механизмов пищевой толерантности индивидуума в динамически изменяющейся пищевой среде;

- выявление и элиминация из персонального рациона продуктов, вызывающих аномальные реакции ИС;
- нахождение индивидуальных корреляций между пищевой (антигенной) нагрузкой и показателями системного воспаления.

Иммунодиетология способна стать современным инструментом в руках врача (диетолога, нутрициолога, гастроэнтеролога, педиатра и др.), который позволяет конструировать строго индивидуальный рацион питания с учетом особенностей локальной пищевой среды, оценивать потенциальные эпигенетические риски иммунного конфликта индивида с конкретными пищевыми антигенами, выявлять и устранять из базового рациона «продукты-антагонисты». Иммунодиетология, как научное направление диетологии, через века после Гиппократ и Галена возвращает процесс создания индивидуальной диеты в руки врачей-профессионалов.

Монография состоит из введения, пяти глав и заключения. В первой главе рассмотрены различные аспекты техногенной трансформации пищевой среды. Во второй главе представлены основные понятия иммунологии, описаны факторы, влияющие на проницаемость КБ для ПАГ, их кишечную транслокацию, а также типы ИО, инициированных ПАГ в кровеносной системе. В третьей главе приведены диагностические подходы, используемые в иммунодиетологии. Рассмотрена разработанная авторами методика идентификации аномальных реакций (реакций гиперчувствительности) ИС, которая позволяет выявлять ПАГ(i), подлежащие последующей элиминации из рациона питания. В четвертой главе обсуждаются результаты клинических исследований, проведенных на основе описанного подхода. В пятой главе изложены статистические данные о наличии корреляций между кластерами ПАГ(i) и показателями системного воспаления.

ГЛАВА I

ТЕХНОГЕННАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ПИЩЕВОЙ СРЕДЫ

*Если ты заболел — смени питание, если не помогает — смени образ жизни. Если и это не поможет — иди к врачу.
Китайская мудрость*

§ I. Введение

Авторы посчитали целесообразным дать читателю представление о том, когда и какими путями образовались такое количество и многообразие продуктов в супермаркетах XXI в., как за исторически короткий срок кардинально изменилась пищевая среда развитых стран. Для этого совершим краткий исторический экскурс в недалекое прошлое. Под пищевой средой будем понимать совокупность всего, что имеет отношение к производству, хранению, распространению и потреблению пищи.

Антропологи и историки хорошо знают, как и чем питались земляне от доисторических времен и до наших дней [11–16].

Пищевой рацион различных этносов складывался исторически медленно, тысячелетиями. Набор натуральных продуктов питания, определявший состав ежедневной еды, формировал типы пищеварения, выработку конкретных ферментов, бактериальную флору и соответствующие реакции ИС. Именно ограниченный перечень продуктов локальной пищевой среды обитания конкретного этноса и вековые традиции их приготовления лежат в основе понятия «национальная кухня». Пища подавляющего большинства народов мира в течение тысячелетий была крайне скудной и однообразной. Исключение составляли элиты, обладавшие финансовыми возможностями для включения в свой рацион дорогих местных и экзотических иноземных продуктов. Для основной массы представителей любого этноса «лукулловы пиры» были недоступной роскошью. «Ши да каша — пища наша» — язык народа очень точно отражает реальную ситуацию с набором продуктов питания не только в Древней Руси, но и во всем мире. Взаимообмен пищевых культур происходил во все исторические эпохи, но его влияние на базовый рацион питания основного населения любого этноса было ничтожно мало.

Ситуация начала стремительно меняться в эпоху Великих географических открытий, начавшуюся в конце XV в. и продолжавшуюся до конца XVII в. В течение более двух сотен лет европейцы прокладывали морские и сухопутные маршруты в Африку, Америку, Азию, Океанию, открывали и осваивали новые земли. Попутно происходило знакомство с новыми народами, их традициями и необычными продуктами питания. В XVIII в. наступила эпоха промышленных революций, стремительно ускорившая темпы развития традиционного сельского хозяйства, превратив его в агропромышленную индустрию. Начала невероятно быстро изменяться пищевая среда обитания людей в Европе и Северной Америке.

§2. «Колумбов обмен»

В 1492 г. Христофор Колумб открыл новый континент — Америку, и с того момента начался интенсивный взаимообмен растениями и животными, технологиями и культурными достижениями между Старым Светом (Европой) и Новым Светом (Америкой). Этот величайший в истории человечества процесс быстрого по историческим срокам и масштабам изменения пищевой среды двух континентов получил название «Колумбов обмен» в честь великого мореплавателя. Именно с «Колумбова обмена» началась трансформация базового пищевого рациона жителей Европы и Америки (рис. 1.1) [31].

Что же получили Старый и Новый Свет в результате этого величайшего в истории обмена? Из Европы в Америку были ввезены следующие животные: азиатский буйвол, верблюд, гусь, коза, корова, кот, кролик (домашний), курица, лошадь, овца, пчела, свинья, сизый голубь, собака (ряд пород). Наряду с животными, которые исторически не водились на Американском континенте, были привезены из Европы и культивированы в Америке следующие растения: абрикос, арбуз, артишок, баклажан, банан, горох, грецкий орех, груша, дыня-кantalупа, капуста, кола (орех), киви, кофе, конопля, лен, лук, мак, манго, миндаль, морковь, овес, огурец, окра, оливки, персик, просо, пшеница, ревень, редис, рис, рожь, салат-латук, сахарный тростник, тутовник, свекла, соевые бобы, спаржа, турнепс, фисташка, чай, черный перец, яблоко.

В ряду растений отмечены базовые сельскохозяйственные культуры, которые совместно с кукурузой, картофелем и фасолью образуют основу современного сельскохозяйственного производства развитых стран.

А что получила Европа? Из Нового Света в Старый были ввезены животные: альпака, индейка, лама, морская свинка, ондатра, нутрия, а также растения: авокадо, амарант, ананас, арахис, батат, ваниль, какао, картофель, красный перец (острый), каучук, кешью, киноа, кукуруза, маниок, папайя, пекан, подсолнечник, томат, тыква (некоторые виды), фасоль, физалис, хинное дерево, шалфей, клюква, черника, табак (рис. 1.1).

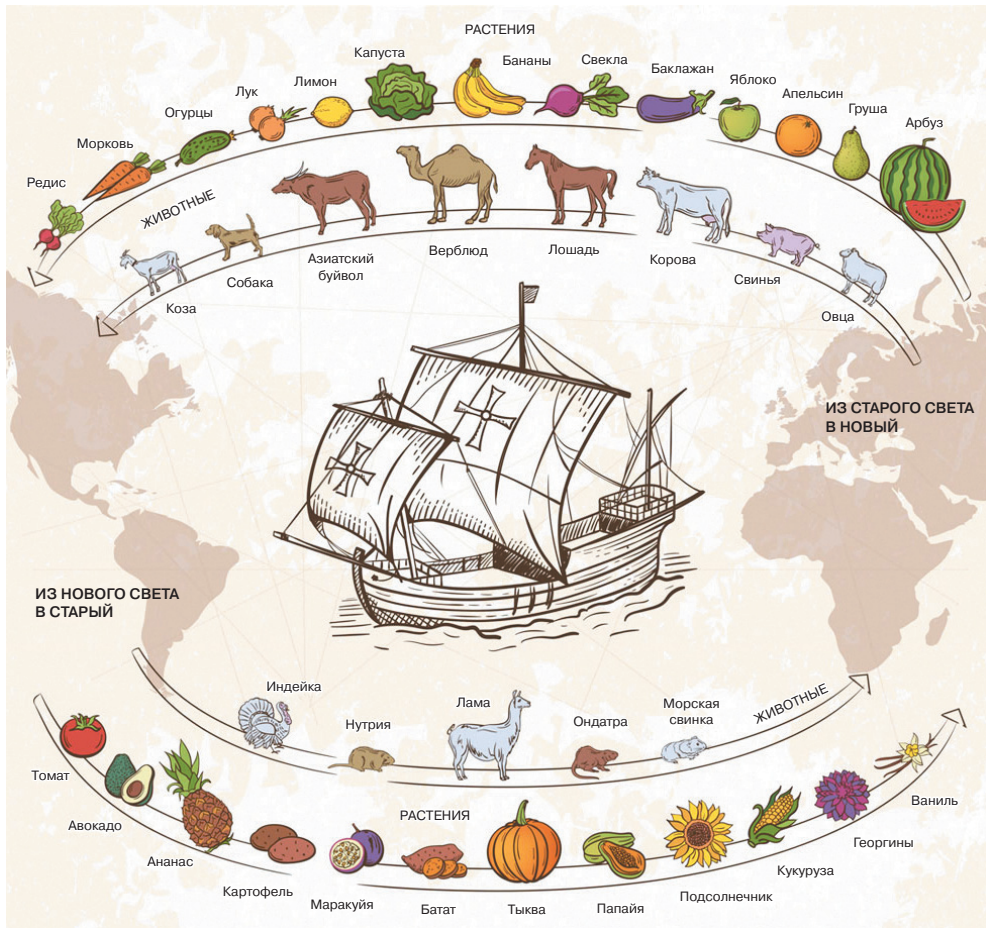


Рис. 1.1. Колумбов обмен. Что из Европы завезли в Америку, а что — наоборот (АиФ, 06.11.2017)

Завезенные из Нового Света в Европу животные не оказали существенного влияния на рацион питания европейцев, только американская индейка прижилась в европейской кухне.

В результате «Колумбова обмена» народы мира переняли от американских индейцев технологии возделывания растений, которые в настоящее время стали базовыми европейскими сельскохозяйственными культурами, обеспечив питанием сотни миллионов человек: кукурузы (маиса), картофеля, томата, подсолнечника, маниока, какао, хлопчатника, табака, перца, фасоли, арахиса, агавы, ряда видов бобовых, кабачков и других культур. Упомянем в этом ряду также табак, положивший начало культуре курения и жевания, неизвестной ранее народам Европы и Азии.

Если арифметически подсчитать общее количество наименований продуктов животноводства и растениеводства, которые были перемещены в результате

«Колумбова обмена» в течение трех столетий из Европы в Америку и обратно, то мы получим всего несколько десятков, но они полностью определили структуру современной агропромышленной индустрии и базовый состав продуктов питания жителей Земли в XX–XXI вв.

Достаточно внимательно посмотреть на список животных и растений, привезенных из Европы в Америку и наоборот, чтобы понять, что «Колумбов обмен» не просто подарил жителям обоих континентов набор новых продуктов, но сформировал (менее чем за 300 лет, всего 10–12 поколений!) совершенно новую пищевую среду, всецело определившую основные направления развития сельского хозяйства и животноводства будущих ведущих государств Европы, Северной и Южной Америки.

§3. «Зеленая революция» 1940–1970-х годов

Привнесенного «Колумбовым обменом» разнообразия продуктов питания, их количества, производимого сельским хозяйством технологического уровня начала XX в., было совершенно недостаточно для пропитания увеличившегося населения. Проблема нехватки продовольствия не была решена ни в развитых, ни в развивающихся странах. Возникла необходимость в качественно новом уровне производства сельскохозяйственной продукции.

Процесс кардинальных преобразований сельскохозяйственного производства начался в 50-х годах XX в. и длился около 20 лет. Период с 1950-х по 1970-е годы в различных источниках часто называют «зеленой революцией». Это было время активной селекции более продуктивных сортов растений, расширения ирригации, применения удобрений, пестицидов и современной агротехники, что привело к значительному увеличению объема мирового сельскохозяйственного производства. За коротким периодом «зеленой революции» стоят сотни миллионов спасенных от голода жизней. Это стало возможным благодаря ряду факторов.

Пестициды. Первое поколение пестицидов как класса химических веществ, предназначенных для уничтожения насекомых-вредителей, впервые открыл в 1939 г. химик из Швейцарии Пауль Герман Мюллер. Он вывел хлорорганические пестициды, основное назначение которых состояло в уничтожении насекомых, являющихся переносчиками таких смертельных для человека инфекционных заболеваний, как тиф и малярия, за что заслуженно получил Нобелевскую премию. Однако в промышленном масштабе пестициды начали производить только после Второй мировой войны, используя в виде исходного сырья сохранившиеся в огромном количестве боевые отравляющие вещества, главным образом иприт, зарин и табун. С наступлением мирного времени это опасное сырье необходимо было утилизировать, и тогда началась промышленная переработка химических отравляющих веществ в средства для

уничтожения вредителей растений. Начало производства пестицидов в промышленном масштабе было одним из важнейших событий того времени. Использование этих химических веществ спасало до 30 % урожая зерновых, тогда как еще в середине XX в. более трети его уничтожалось насекомыми-вредителями, болезнями и сорняками.

Минеральные удобрения. Масштабное промышленное применение минеральных удобрений, особенно азотных, занимающих 60 % в структуре мирового потребления веществ этой группы, также началось в период «зеленой революции». Азот участвует в синтезе растительного белка, что является основой полноценного роста и развития всех без исключения сельскохозяйственных культур. Естественного усвоения азота из воздуха было недостаточно для получения высоких урожаев в условиях ограниченных посевных площадей. Внести нужное количество азота в почву с помощью органических удобрений, как это делалось в натуральном хозяйстве веками, было совершенно невыносимо. Промышленный синтез аммиака из азота воздуха, позволивший начать масштабное производство азотных удобрений, был разработан в начале XX века в Германии. По оценкам специалистов, не менее 40 % населения планеты живы лишь благодаря разработке этого технологического процесса.

Селекция. К 50-м годам XX в. эффективность производства сельскохозяйственных культур достигла некоторого плато, несмотря на огромное количество минеральных веществ, вводимых в почву. Индекс урожайности (отношение веса зерна к общему весу наземной массы) был значительно ниже 30 %, т. е. основным продуктом оказывались солома и сено, но не желанное зерно. Проблему низких урожаев решил американец Норман Эрнест Борлоуг, который вывел сорта пшеницы и других злаков с индексом урожайности не 30, а 50 %. Существенным отличием этих сортов было изменение использования ими азота в процессе биосинтеза: растения восстанавливали и переносили азот из почвы до тех пор, пока не заканчивался налив семян. Таким образом, этот процесс у них продолжался намного дольше и приводил к большей продуктивности. Кроме того, многие сорта зерновых, выведенные Н. Борлоугом, были устойчивы к болезням и погодным условиям. Свои опыты американский селекционер проводил в Мексике в течение 12 лет с 1940 г., занимаясь выведением новых высокоурожайных сортов пшеницы для страны, которая в то время в основном покупала ее за рубежом. Благодаря деятельности Н. Борлоуга урожайность пшеницы в Мексике за 20 лет увеличилась в четыре раза, и уже к концу 1970-х годов страна полностью отказалась от импорта пшеницы, а еще через 10 лет стала одним из крупных экспортеров зерновых в мире. Мексиканским опытом заинтересовались и другие государства. Новые сорта начали использовать в Латинской Америке, Африке и на Ближнем Востоке. Развитие достижений Н. Борлоуга селекционерами других стран позволило также вывести уникальные сорта «чудо-риса», которые отличались особой урожайностью, в 10 раз превышающей

урожайность традиционных сортов. «Норман Борлоуг спас больше человеческих жизней, чем кто-либо за всю мировую историю», — подчеркнул глава продовольственной программы ООН Джосет Ширэн. В 1970 г. Н. Борлоугу была вручена Нобелевская премия мира с формулировкой «За вклад в решение продовольственной проблемы, и особенно за осуществление «зеленой революции».

Главным итогом «зеленой революции» стало то, что количество продуктов питания в развитых странах во второй половине XX в. стало не только достаточным, но и избыточным.

§4. Агропромышленная революция

С середины XX в. начались революционные техногенные изменения пищевой среды для миллиарда людей, проживающих в индустриально развитых странах. Этот «золотой миллиард» живет в США, Канаде, Западной Европе, Японии, Австралии, Новой Зеландии и Израиле [32]. Указанные техногенные изменения, названные агропромышленной революцией, впервые в истории человечества привели к продуктовому изобилию в ряде стран, где еда стала дешевой и доступной, а к концу XX в., с усилением процессов глобализации, структура пищевой среды изменилась практически во всем мире.

Если еще в начале прошлого столетия пищевая среда в большинстве государств в основном состояла из натуральных продуктов, не подвергавшихся существенной технологической обработке во время выращивания, хранения и распространения, то технологические инновации привели к качественному и количественному изменению продуктов питания. Перечислим главные инструменты агропромышленной революции: пищевые добавки, химические методы интенсификации сельскохозяйственной индустрии, рафинирование продуктов и генная инженерия. В качестве дополнительного инструмента можно добавить фактор глобализации.

Рассмотрим последствия революционного техногенного изменения пищевой среды с точки зрения предлагаемого нами подхода — иммунодиетологии.

4.1. Пищевая химия как товарообразующий фактор в пищевой индустрии

«Пищевые добавки и ингредиенты» (*food ingredients and additives*) — это общее название природных или синтетических химических веществ, добавляемых или используемых в продуктах питания в целях придания им определенных свойств (улучшения вкуса и запаха, повышения пищевой ценности, предотвращения порчи продукта и т. д.), которые не употребляются в качестве самостоятельных пищевых монопродуктов. История применения натуральных пищевых добавок

насчитывает несколько тысячелетий. В их числе: перец, гвоздика, мускатный орех, корица, мед, уксусная кислота, поваренная соль и др. Однако только в XX в., особенно в его второй половине, синтезированные химические пищевые добавки (ХПД) практически вытеснили натуральные и заняли устойчивое положение в пищевой промышленности как важнейшие пищевые микроингредиенты. К настоящему времени индустрия ХПД предлагает несколько тысяч наименований пищевых красителей, консервантов, антиоксидантов, эмульгаторов, стабилизаторов, глазирующих и желирующих агентов, разрыхлителей, подсластителей и пр. [33, 34]. Масштабное использование ХПД в пищевой индустрии привело к необычайному внешнему и вкусовому разнообразию продаваемых продуктов питания и играет роль основного преобразующего фактора в направленном техногенном изменении их природных свойств. Процесс техногенного преобразования продуктов обусловлен требованиями рынка и носит характер тренда: каждый год в США пищевая индустрия выпускает несколько тысяч новых наименований ХПД. Пример тренда американского рынка *food ingredients and additives* показан на рис. 1.2.

Среди ХПД следует особенно выделить группу антиоксидантов и консервантов, поскольку именно благодаря этим химическим соединениям пищевая индустрия создала продукты длительного хранения, выдерживающие транспортировку на большие расстояния. Это позволило распространить скоропортящиеся и экзотические продукты во все регионы мира, коренным образом изменив традиционную основу национальных кухонь и определив биоразнообразие пищевой среды. Связь подобного биоразнообразия продуктов питания с «болезнями цивилизации» показана в работе российских ученых [35].

Роль ХПД в распространении патологий ЖКТ и аллергических заболеваний различного типа очевидна и во множестве случаев экспериментально доказана [36, 37]. Антиоксиданты и консерванты при поступлении в организм человека блокируют отдельные биохимические реакции либо воздействуют на бифидобактерии ЖКТ, изменяя состав микробиоты, что приводит к угнетению полезной микрофлоры кишечника и прочим патологиям, в том числе раку прямой кишки [38].



Рис. 1.2. Тренд рынка функциональных продуктов в США

В настоящее время предпринимаются попытки уменьшить аллергенность продуктов в процессе их технологической обработки [39, 40]. Влияние ХПД на потенциальную аллергенность пищевой среды, понимаемую в самом общем смысле и включающую не только проявления классической пищевой аллергии, но и все аспекты, касающиеся гиперчувствительности к пище, изучено недостаточно [20, 21, 41, 42]. Потенциально возможная гиперчувствительность к определенным видам еды у представителей разных этносов, обычно не учитывается ни при изготовлении, ни при маркировке продуктов питания [43]. Негативная роль ряда пищевых добавок в формировании специфической пищевой зависимости у поколения американцев, страдающих ожирением и прочими хроническими заболеваниями, подробно рассмотрена в книге Дэвида Кесслера, бывшего директора Управления по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA) [44].

В настоящее время рост производства продуктов питания с использованием пищевых добавок и ингредиентов в странах «золотого миллиарда» значительно опережает выпуск «чистых» продуктов питания на душу населения. Современная отличительная особенность этой отрасли — увеличение производства комплексных добавок, представляющих собой многокомпонентные смеси красителей, подсластителей, эмульгаторов и консервантов, между ингредиентами которых возможны реакции с непредсказуемыми для потребителя последствиями [45]. Микродозы ингредиентов, входящих в пищевые добавки, малы, чтобы оказать существенное макровоздействие на организм конкретного человека даже при многократном приеме продукта, но, накапливаясь, они абсолютно достаточны для изменения состава микробиоты и проницаемости КБ, приводящего, в частности, к развитию аутоиммунных заболеваний [46]. Вопрос взаимодействия ИС с ХПД в продуктах питания в научной литературе практически не освещен [47]. Однако с высокой вероятностью можно предположить, что возросшая проницаемость КБ приведет к дополнительной антигенной нагрузке при употреблении продуктов питания с ХПД. Попадающие в кровеносную систему АГ пищевых добавок могут стать причиной отмены иммунологической толерантности и, как следствие, приводить к запуску специфического иммунного ответа и генерации эффекторных механизмов гиперчувствительности. Результатом возникающего иммунного конфликта может быть развитие системного воспаления, проявляющегося, в частности, в виде ожирения и метаболического синдрома [48, 49].

Пищевая химия является самым существенным фактором в прогрессирующем разнообразии пищевой среды, управляемом рыночной идеологией и диетологическими рекомендациями, которые базируются, как правило, только на подсчете калорий и нутриентного состава в рамках классических диетологических теорий. На основании многочисленных результатов исследований

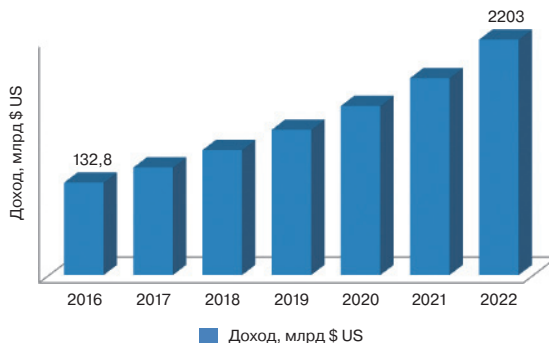


Рис. 1.3. Тренд мирового рынка пищевых добавок

можно сделать вывод о том, что ИС человека, регулярно употребляющего продукты с ХПД, находится с ними в постоянном иммунном конфликте со всеми вытекающими негативными последствиями для здоровья. К сожалению, найти работы по сравнительному анализу иммуногенных свойств продуктов питания на основе одних и тех же компонентов с пищевыми добавками и без них авторам не удалось.

Мировой рынок ХПД неуклонно растет и к 2021 г. должен достичь 43,3 млрд долл. (в 2016 г. — 36,7 млрд долл.) при годовом росте 3,4% с 2016 по 2021 гг. Как ожидается, мировой рынок ХПД достигнет прироста в 4% в течение 2018–2025 гг. в стоимостном выражении и достигнет 60 млрд долл. Мировой тренд рынка пищевых добавок (food supplements), построенный на основе сравнения аналитических данных из разных источников, приведен на рис. 1.3.

4.2. Химические методы интенсификации сельскохозяйственной индустрии

Процесс полной химической интенсификации сельского хозяйства в странах «золотого миллиарда» начался во второй половине прошлого века и шел практически параллельно с процессом внедрения ХПД в пищевой индустрии. В условиях принципиальной ограниченности сельскохозяйственных угодий в развитых странах единственным путем решения продовольственной проблемы было быстрое и значительное повышение урожайности.

Этот процесс потребовал разработки и использования всего арсенала способов воздействия на сельскохозяйственные культуры и почву: минеральных удобрений, пестицидов, гербицидов, фунгицидов и пр., что привело к полной зависимости урожайности от химических компонентов. Угрожающим состоянием здоровья человека стало загрязнение грунтовых вод и продуктов питания внушительным набором химических соединений.

Показано, что остаточные количества нитратов и нитритов и их производных, содержащиеся в азотных минеральных удобрениях, при попадании

с продуктами в организм образуют соединения азотной и азотистой кислот, которые приводят к нарушению биохимических процессов в организме в виде токсических и канцерогенных воздействий [50].

Пестициды и гербициды, используемые для защиты растений в остаточных количествах, также попадают в пищевые продукты, несмотря на тщательный контроль за их содержанием. Их аллергенное воздействие при поступлении в организм с продуктами питания до сих пор всесторонне не изучено [51]. Однако воздействие есть, и масштабы проблемы могут быть очень большими. Например, на рис. 1.4 приведена корреляция между применением глифосата (*неселективный системный гербицид, бренд — раундап*) и ростом случаев расстройств аутистического спектра у детей в США. На рис. 1.5 показана корреляция между уровнем содержания глифосата в пшенице и количеством жителей США с установленным диагнозом «целиакия».

Имеются аналогичные данные о существовании корреляций между остаточным содержанием глифосата в пшенице, сое и кукурузе и количеством заболеваний болезнью Альцгеймера, раком печени, мочевого пузыря и пр.

Но, несмотря на все обнаруженные корреляции, применение глифосата в растениеводстве США и других стран мира растет год от года.

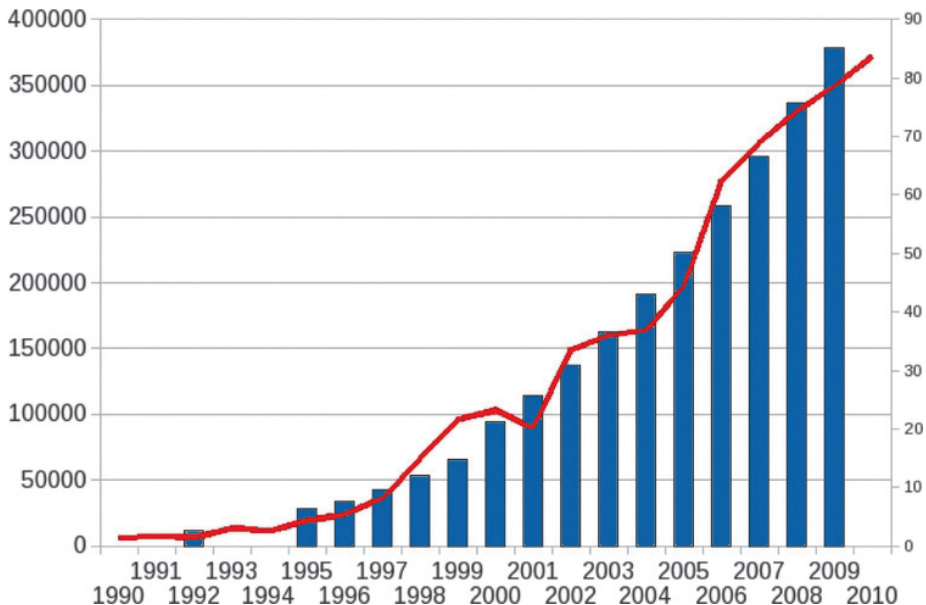


Рис. 1.4. Корреляция между использованием глифосата (красная линия) и ростом аутизма у детей 6–21 лет (по вертикали — число детей с аутизмом) в США (McDougall P. 2016. *A consultancy study for Crop Life International, Crop Life America and the European Crop Protection Association.* <https://croplife.org/wp-content/uploads/2016/04/Cost-of-CP-report-FINAL.pdf>)

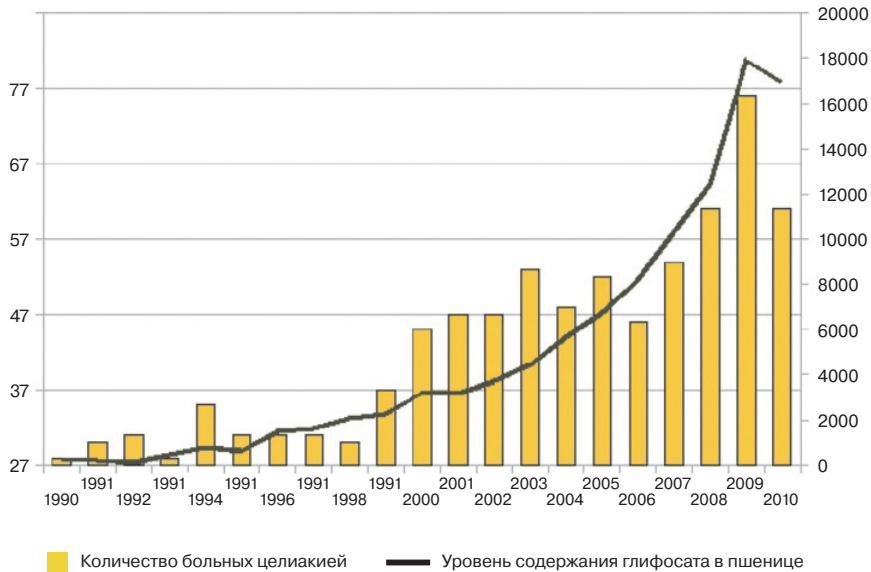


Рис. 1.5. Корреляция между уровнем содержания глифосата в пшенице (черная линия) и ростом числа заболеваний целиакией (по вертикали — число больных × 1000) в США (McDougall P. 2016. *A consultancy study for Crop Life International, Crop Life America and the European Crop Protection Association.* <https://croplife.org/wp-content/uploads/2016/04/Cost-of-CP-report-FINAL.pdf>)

Постоянное химическое воздействие на почву, растения и грунтовые воды, приводящее к попаданию и накоплению зачастую опасных для здоровья химических веществ в питьевой воде и продуктах питания, в настоящее время также является одним из наиболее весомых факторов в качественном изменении пищевой среды стран с развитой сельскохозяйственной индустрией.

Предполагается, но пока напрямую экспериментально не доказано, что дозы химических веществ, попадающих в продукты питания при химической обработке, могут подавлять здоровую микробиоту ЖКТ, деформировать структуру КБ, существенно увеличивать его проницаемость для всех АГ и патогенов, приводя к постоянному конфликту с ИС.

4.2.1. Продукты *organic*

Быстрая реакция рынка на техногенное изменение пищевой среды привела к появлению индустрии продуктов стандарта *organic*, который подразумевает использование на всех этапах производства пищи экологически чистых компонентов и сертифицированных технологий. При производстве такой продукции большая часть работ зачастую выполняется вручную даже без использования механизации. В результате продукты *organic* обычно содержат на 20–30 % витаминов и полезных веществ больше, чем те, которые лежат на обычных

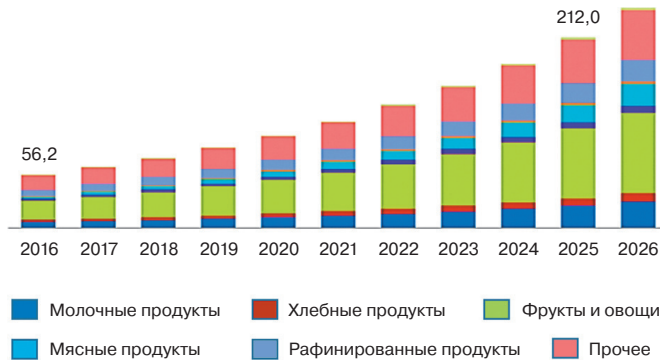


Рис. 1.6. Глобальный рынок органических продуктов питания (млрд долл.)

прилавках. Но такие продукты сегодня выращиваются в явно недостаточном количестве при невероятно быстром росте этого сегмента рынка во всем мире. В 2000 г. его объем составлял 20,0 млрд долл., а к 2025 г. составит, по прогнозам, около 212 млрд. Прирост предполагается на уровне 15,5% в год (рис. 1.6) [52].

По данным Международной организации органического земледелия (IFOAM), органическое сельское хозяйство практикуется в 172 странах, из которых 82 имеют собственные законы в данной сфере. 16 стран, по данным на конец 2019 года, находятся в процессе разработки и принятия нормативно-правовой базы в сфере органического земледелия. В их числе и Россия. В 11 государствах более 10% всех сельскохозяйственных земель органические. Если учесть громадные территории и национальные сельскохозяйственные традиции россиян, можно сказать, что у данного направления есть огромный потенциал для роста в РФ.

Лидируют США с объемом органической сельскохозяйственной продукции в 35,7 млрд евро (рис. 1.7), далее следуют Германия — 7,6 млрд евро, Франция — 4,4 млрд евро, Китай — 2,4 млрд евро. Наиболее высокие расходы на органические продукты на душу населения в Швейцарии (210 евро) и Дании (163 евро).

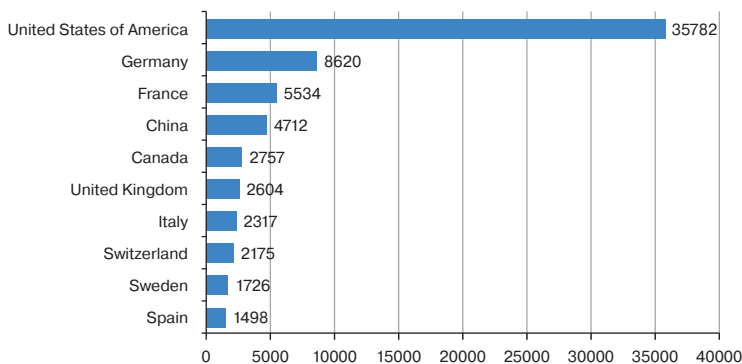


Рис. 1.7. Продажи органических продуктов в ведущих странах (млн евро)

4.2.2. Продукты *free from*

Рынок продуктов *organic* возник в 90-х годах XX в., а в начале XXI столетия появился и стал расти рынок продуктов *free from*. Название *free from* обозначает продукты, из которых удалили один из ингредиентов, вызывающих определенный тип негативных реакций на пищу. Этот сегмент продовольственного рынка ориентирован на удовлетворение запросов людей, как правило, страдающих одним конкретным видом гиперчувствительности к пище. В официальных документах данный рынок получил название *market of food allergy and intolerance products* и подразумевает производство и распространение *free from* (свободных от чего-либо) продуктов. В настоящее время к *free from* относятся *gluten free* (не содержащие глютен), *wheat free* (не содержащие пшеницы), *lactose free* (не содержащие лактозы), *dairy free* (не содержащие компонентов молока), *nut free* (не содержащие орехов), *egg free* (не содержащие яиц), *soy free* (не содержащие сои) и пр. Список «свободных от какого-то компонента» продуктов растет, причем стремительно. Согласно данным, приведенным в работе [53], объем рынка продуктов *free from* достиг 26,0 млрд долл. в 2017 г., т. е. почти половины объема рынка продуктов класса *organic*. Примеры роста мировых рынков продуктов «без чего-либо» показаны на рис. 1.8–1.9.

Современная продовольственная индустрия не обладает научно обоснованной идеологией в создании рынка продуктов *free from*, удовлетворяющих запросам покупателей, которые чаще всего страдают сочетанными видами

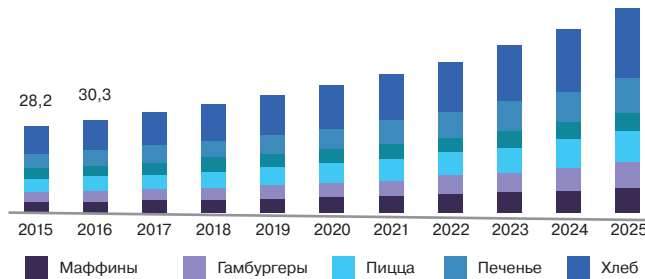


Рис. 1.8. Тренд мирового рынка хлебных продуктов «без глютена»

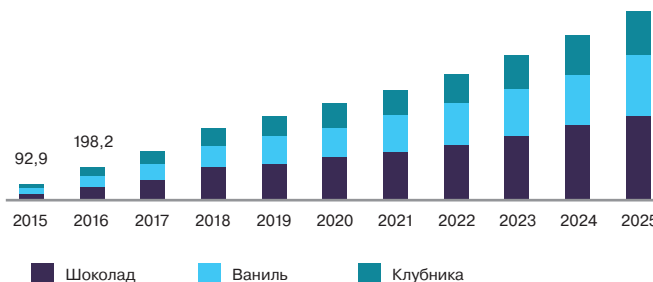


Рис. 1.9. Тренд мирового рынка мороженого «без коровьего молока»

гиперчувствительности к пище. Несмотря на это, термин широко применяется в маркетинговых кампаниях, т. к. является для покупателя своего рода визитной карточкой «исключительности» продукта. В странах ЕАЭС, в отличие от США и стран ЕС, этот рынок практически не развит и находится в стадии становления.

4.3. Рафинированные продукты (*processed food*)

Применительно к пищевой промышленности процесс рафинирования (очистки) означает, что натуральный продукт подвергают технической обработке в целях увеличения сроков и упрощения условий хранения и транспортировки, улучшения маркетинговых параметров и пр. Однако натуральные продукты имеют одну общую черту: кроме витаминов и минералов они содержат вещества, способствующие перевариванию и полноценному усвоению. При осуществлении рафинирования часть питательных веществ, необходимых для усвоения продукта, неизбежно теряется и он не может быть полностью усвоен. В процессе рафинирования оставляются только те компоненты продукта, которые удовлетворяют требованиям производителя и торговли, остальные удаляют, как правило, вместе со значительным количеством питательных веществ, которые не выдерживают длительных сроков или требуют специальных условий хранения.

4.3.1. Рафинирование злаковых (*рис, пшеница, рожь*)

В оболочках злаковых содержатся в основном витамины группы В. Они участвуют в кроветворении, в гормональном обмене совместно с витамином Е. При рафинировании для увеличения сроков хранения зерновых удаляются богатая витаминами оболочка зерна и его зародыш, при этом теряется основная часть питательных веществ — от 70 до 90 % исходных витаминов и минералов. Удаляемая оболочка зерен злаковых содержит много пектинов и грубой клетчатки, способствующей перевариванию пищи. Волокна клетчатки, попадая в ЖКТ, выполняют функцию сорбента, который выводит из организма токсичные продукты, сорбирует воду и способствует правильной моторике кишечника. Клетчатка также является питательной средой для полезной кишечной микробиоты. При рафинировании клетчатка удаляется, но остается крахмал, который и составляет основную часть рафинированного зернового продукта. Очищенный крахмал является питательной средой, в которой легко развиваются патогенные бактерии и грибы, усиливающие процессы брожения и гниения в кишечнике. В зародышах злаков содержатся растительные белки. Они снабжают организм незаменимыми аминокислотами, альбуминами, которые являются важным строительным материалом. Употребляя очищенный рис и хлеб из рафинированной муки, мы лишаем себя этих полезных веществ. Традиционный завтрак,

в который входят рафинированный белый хлеб и чашка чая с рафинированным сахаром, открывает дорогу к нарушению углеводного обмена, повышению сахара в крови и, следовательно, к избыточному весу и сахарному диабету II типа.

Чтобы к моменту реализации вернуть недостающую нормативную часть удаленных питательных веществ, зерновые продукты после обработки подвергают процессу искусственного обогащения (enrichment) витаминами и другими нутриентами, однако никому еще не удалось вернуть зерну натуральные свойства. Добавление синтетических витаминов незначительно меняет картину, поскольку такие микроэлементы, как хром, магний, цинк, марганец, селен и медь, зачастую не возмещаются или вводятся в форме, которая не усваивается организмом.

4.3.2. Рафинирование масел

Ценные нутриенты, которыми богаты нерафинированные масла, легко окисляются и значительно укорачивают период его хранения. Для увеличения срока годности при рафинировании из масел удаляют полезные микроэлементы, витамины А и Е, которые приводят к быстрой порче продукта. Но эти же витамины и микроэлементы являются антиоксидантами, входят как строительный материал во многие клетки, участвуют в различных процессах в организме. «Забирая» природные витамины, некоторые производители добавляют в масло синтезированные, чтобы и продукт не портился, и витамины в нем присутствовали. Однако синтетические витамины всасываются не так, как природные, по-другому «ведут себя» в организме. Таким образом, при употреблении в «чистом» виде рафинированное масло биологически неактивно и не имеет особой ценности для организма, однако оно часто незаменимо и удобно в процессе высокотемпературной кулинарной обработки.

Отдельно стоит упомянуть о том, что при рафинировании используются химические вещества, которые не должны присутствовать в конечном продукте в качестве значимых для здоровья примесей и поэтому не указываются в перечне ингредиентов. Однако высокая чувствительность иммунной системы к микроконцентрациям АГ хорошо известна.

4.3.3. Сахар-рафинад

Натуральные сахара, содержащиеся в растительной пище, главным образом во фруктах, представляют собой в основном моносахариды. Рафинированный сахар — напротив, дисахарид. Это сахароза сахарного тростника или сахарной свеклы. Рафинированный сахар всегда имеет гораздо более высокий гликемический индекс, чем натуральный источник с его природными сахарами. Употребление рафинированного сахара приводит к стремительному поступлению сахара в кровь в виде глюкозы с последующим массивным выбросом инсулина. В результате регулярная высокая нагрузка падает на поджелудочную железу.

Частое употребление рафинированного сахара в достаточно большом количестве может привести к нарушению ее работы.

На фоне высокого уровня инсулина происходит активный липонеогенез: избыток глюкозы превращается в жир. В современных диетологических подходах уже давно ставится акцент на сокращении «быстрых» углеводов, а не жиров в целях снижения веса.

Человеческий организм приспособлен расщеплять сложные углеводы, содержащиеся в цельном зерне и прочих растительных продуктах. Образующаяся в процессе пищеварения глюкоза медленно поступает в кровоток, абсорбируясь с другими питательными веществами. Для контроля уровня глюкозы в крови нужен инсулин, который вырабатывает поджелудочная железа. При правильном питании глюкоза поступает в кровь постепенно, сопровождаемая медленным поступлением необходимого количества инсулина. Таким образом, уровень получаемой энергии остается стабильным, а организм долго не испытывает недостатка питания.

Недавно было обнаружено, что в больших концентрациях глюкоза и фруктоза могут нарушать рост бактерии *Bacteroides thetaiotaomicron*, широко распространенной в микробиоте здоровых людей со сбалансированным весом [54]. Свое название бактерия получила потому, что некоторые ее компоненты выглядят как греческие буквы «тета», «йота» и «омикрон». Таким образом, фруктоза и глюкоза способны инактивировать выработку белка, секретируемого *B. thetaiotaomicron*, который способствует правильному внедрению бактерии в биопленку. Это исследование было выполнено *in vitro* и на мышцах и подтвердило то, что глюкоза и фруктоза могут достигать толстой кишки, где в основном сосредоточена кишечная флора. Открытие заключается в том, что эти моносахариды могут дестабилизировать микробиоту в толстой кишке, не являясь источником энергии для некоторых патогенных бактерий, а непосредственно изменяя гены ряда микроорганизмов, таких как *B. thetaiotaomicron* [54].

Результаты других исследований показывают, что нормальная микрофлора кишечника является мишенью негативного влияния разных по своей природе факторов. К их числу относится и питание, а именно качественный состав рациона. Например, преобладание мясных продуктов стимулирует развитие значительного количества грамположительных анаэробных бактерий *Faecali bacterium prausnitzii*, растительной пищи — *Bacteroides*. Низкокалорийная диета ассоциируется со значительным снижением численности *Firmicutes* и ростом колонии *Bacteroides*. Повышенное содержание в употребляемых продуктах рафинированного сахара (простых углеводов) на фоне малоподвижного образа жизни создает предпосылки к брожению и развитию ряда заболеваний органов и систем. Избыточное поступление простых углеводов является потенциальным дисбиотическим фактором, который оказывает влияние на ферментативную активность микробиоты (инактивация амилазы и фосфатазы),

способствует подавлению функций симбиотических микроорганизмов (бифидобактерий, лактобацилл и др.). Дисбаланс микробной экологии может стать пусковым механизмом в развитии аллергических реакций, воспалительных процессов, гиповитаминозов, дефицита микроэлементов, нарушений, связанных с обменными процессами, аутоиммунных заболеваний [55].

Отметим, что избыточное попадание сахара в ЖКТ приводит к созданию питательной среды как для полезных бактерий, так и для всего семейства дрожжевых культур, размножающихся с несопоставимо большей, чем бактерии, скоростью. Таким образом, потребление рафинированного сахара способствует замещению полезной бактериальной микрофлоры грибами, меняет состав и иммуногенные свойства микробиоты, что неминуемо ведет к увеличению проницаемости КБ, попаданию просветных патогенов в кровь и последующему иммунному конфликту [56]. Одним из наиболее известных грибов, доставляющих огромное количество «неприятностей» организму, в котором он живет, является *Candida albicans*.

К сожалению, прямых сравнительных данных о взаимодействии ИС с АГ натуральных и рафинированных продуктов авторами в научной литературе пока не найдено. Это поле свободно для исследователей.

4.4. Генная инженерия

Современным и наиболее динамичным фактором изменения пищевой среды является генная инженерия, впервые в истории человечества давшая людям возможность создавать генетически модифицированные организмы (ГМО) путем ввода в геном растения, животного или микроорганизма фрагмента ДНК из любого другого организма для придания ему определенных свойств. К ГМО относятся генетически модифицированные (ГМ) бактерии, растения и животные. Рождение генетики совпало с первым десятилетием XX в., но генная инженерия и экспериментальное создание ГМО начались только в 1970-е годы.

В 1992 г. в Китае стали выращивать табак, устойчивый к пестицидам. В 1994 г. в США появились помидоры, выдерживающие длительные транспортировки. С этого времени производство ГМО набирало обороты, и сейчас на мировом рынке ГМ-продуктов присутствуют: соя, кукуруза, рис, картофель, помидоры, рапс, сахарная свекла, пшеница, горох, подсолнечник, папайя, хлопок, табак. Кроме того, выведены коровы, дающие молоко с повышенной жирностью, лосось, который может жить как в соленой, так и в пресной воде, и многие другие ГМО. Способности к выживанию у таких ГМ-организмов просто поразительные. Например, томаты получили ген морозоустойчивости от арктической камбалы, картофель — ген бактерии, чей яд смертелен для колорадского жука, рис — ген человека, отвечающий за состав женского молока, который делает зерно более питательным, и т.д. По данным статистики, 80% продуктовых товаров США

изготовлены с использованием генетически модифицированных ингредиентов (ГМИ). Они входят в состав многих продуктов питания. Например, ГМ-кукуруза добавляется в кондитерские и хлебобулочные изделия, безалкогольные напитки. ГМ-соя входит в состав рафинированных масел, маргаринов, жиров для выпечки, соусов для салатов, майонезов, макаронных изделий, вареных колбас, кондитерских изделий, белковых биодобавок, кормов для животных и т. д. Из сои получают эмульгаторы, наполнители, загустители и стабилизаторы для пищевой промышленности. Многие известные компании используют ГМО: Coca-Cola (Coca-Cola, Sprite), Pepsi Co (Pepsi, 7UP), Nestle (Nesquik, Kit-Kat), Mars (Snickers, Twix, Milky Way), Uncle Ben's, Kellogg's (сухие завтраки), Cadbury (Fruit&Nut). Мировой тренд производства ГМ-продуктов показан на рис. 1.10.

Вопрос взаимодействия ИС с ГМ-продуктами недостаточно изучен. Прямых экспериментов по сравнению действия пищевых антигенов из ГМ и немодифицированных продуктов в литературе нами не обнаружено. Попытки провести сравнительные эксперименты самими авторами наткнулись на проблему невозможности официальной закупки ГМ-продуктов на территории РФ. Поэтому мы вынуждены ограничиться теоретическими рассуждениями о влиянии употребления ГМ-продуктов на ИС.

Кроме классических аллергических реакций можно ожидать, что проникновение ГМ-ПАГ от ГМ-продуктов в кровеносную систему с высокой вероятностью будет приводить к отмене иммунологической толерантности к данным ГМ-ПАГ и, как следствие, к запуску эффекторных механизмов гиперчувствительности и генерации специфического ИО. В результате ГМ-ПАГ могут становиться триггерами развития системного воспаления, в частности ожирения

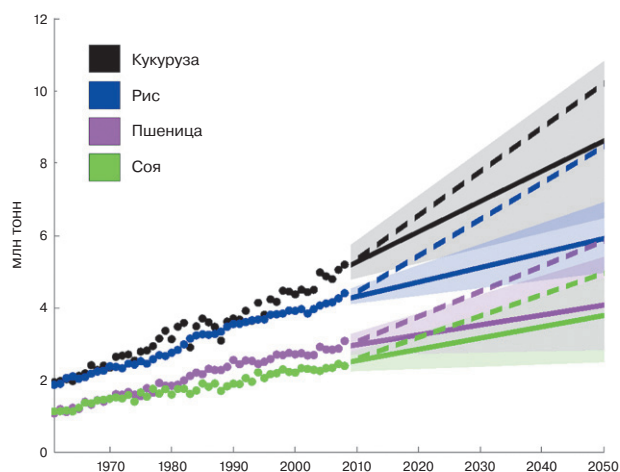


Рис. 1.10. Мировой тренд производства генно-модифицированных кукурузы, риса, пшеницы и сои (*GMO Market Forecast, Trend Analysis & Competition Tracking — Global Market insights 2017 to 2026*)

и метаболического синдрома [48, 49]. Этот негативный эффект использования ГМО в пищевой индустрии в непрекращающейся дискуссии, посвященной всем pro и contra ГМО, не освещен вообще, несмотря на тот факт, что он может быть определяющим в оценке приемлемости ГМО для человека.

О необходимости тщательных исследований отдаленных последствий употребления ГМ-продуктов в пищу и их потенциальной опасности начиная с 2000 года предупреждают различные общественные организации и отдельные ученые [57]. Пример — открытое письмо ученых правительствам всех стран о введении моратория на распространение ГМО, которое подписали 828 экспертов из 84 государств [58]. Другие ученые видят в пищевой генной инженерии опасности не больше, чем в обычной сельскохозяйственной селекции.

О необходимости проведения полномасштабных исследований свидетельствуют экспериментальные данные по изучению образцов сыворотки человеческой крови, которые показали, что достаточно большие фрагменты ДНК съеденной пищи, содержащие целые гены, без полного расщепления в ЖКТ попадали в систему кровообращения человека [60]. Обнаруживаемые в крови фрагменты не были участками человеческой ДНК, а являлись достаточно цельными цепочками ДНК растений, при этом исследователям удавалось точно определить, что именно съел человек, в частности идентифицировать сою, кукурузу и рапс. Было показано, что в одном из образцов сыворотки крови относительная концентрация ДНК растений была даже выше, чем ДНК человека. Отметим, что самая высокая концентрация ДНК растений в крови была обнаружена у людей с воспалительными заболеваниями, например «синдромом раздраженного кишечника» (*leaky gut syndrome*) [61] и болезнью Кавасаки [62]. Выводы авторов исследований таковы: «Распад пищи в ЖКТ может быть неполным, и достаточно крупные фрагменты, содержащие модифицированные гены и ранее неизвестные генные структуры, могут избегать распада и попадать в кровеносную систему человека» [61]. Эти выводы не противоречат тому, что постулирует иммунодиетология в качестве базовых принципов. Следовательно, вопрос взаимодействия ИС с пищевыми антигенами из ГМ-продуктов у человека ждет своей экспериментальной проверки, т.к. уже имеются данные, что употребление в пищу трансгенного продукта, полученного с помощью пересадки гена бразильского ореха в ДНК сои, вызвало у многих людей аллергические реакции на чужеродный белок [63].

§5. Заключение

Техногенная эволюция пищевой среды обусловила появление феномена, для которого авторы предлагают название «пищевая дезадаптация» (ПД). Это биологическое несоответствие пищевой среды адаптивным возможностям

конкретного организма или группы организмов. В этом аспекте чрезмерное разнообразие пищи, названное основной причиной развития «болезней цивилизации» в работе [35], представляет собой лишь один из аспектов ПД, обусловленной не только и не столько количественным разнообразием, сколько качественной трансформацией продуктов питания. Люди, находящиеся длительное время в ситуации ПД, подвержены риску возникновения гиперчувствительности к пище со всеми вытекающими последствиями. Это состояние проявляется совокупностью индивидуальных замедленных иммунопатологических реакций, возникающих в ответ на нарушение иммунологической толерантности ИС к определенному набору пАГ, которые попадают в кровеносную систему через КБ. Проникновение пАГ в ЖКТ вызывает нарушение состава микробиоты и, как следствие, приводит к повышению проницаемости КБ, что увеличивает вероятность попадания АГ, в том числе пАГ(i), во внутреннюю среду организма. Избыток пАГ(i) приводит к изменению физико-химических свойств крови, чрезмерной нагрузке на иммунную и выделительную системы, что способствует развитию ряда неинфекционных хронических заболеваний (НХЗ), таких как ожирение, сахарный диабет II типа, сердечно-сосудистые заболевания, мигрени, бесплодие, различного рода аллергии и пр. [48, 49]. Именно эти состояния называют «болезнями цивилизации», подчеркивая тем самым их прямое отношение к уровню развития общества, способного создавать невероятно разнообразную и агрессивную пищевую среду, где для каждого человека высок риск встречи с «несвоим» набором продуктов питания, не совпадающим с генетически заданным набором ферментов, физиологических механизмов и иммунологической толерантностью [25]. Изменение количества продуктов в пищевой корзине человека за два тысячелетия (порядка 80 поколений) наглядно показано на рис. 1.11.

По данным литературы, от 60 до 80% населения развитых стран страдает той или иной формой гиперчувствительности к пище или, пользуясь принятой в ряде источников терминологией, пищевой непереносимостью (food intolerance) [26]. В данной работе термин «реакция гиперчувствительности» подразумевает все типы иммуноопосредованных реакций на пищу, возникающих при проникновении пАГ во внутреннюю среду организма, исключая иммунопатологические реакции немедленного типа (гиперчувствительность Тип I), опосредованные IgE [18].

В рамках сформулированной авторами концепции весь комплекс патологических реакций на пищу и связанных с ним НХЗ — это системный ответ человека как биологического вида на революционный переход от натуральной пищи к современной техногенной пищевой среде. По гипотезе авторов, человек как продукт эволюционного развития вступил в конфликт с основным законом выживания вида. Темпы техногенного влияния на пищевую среду

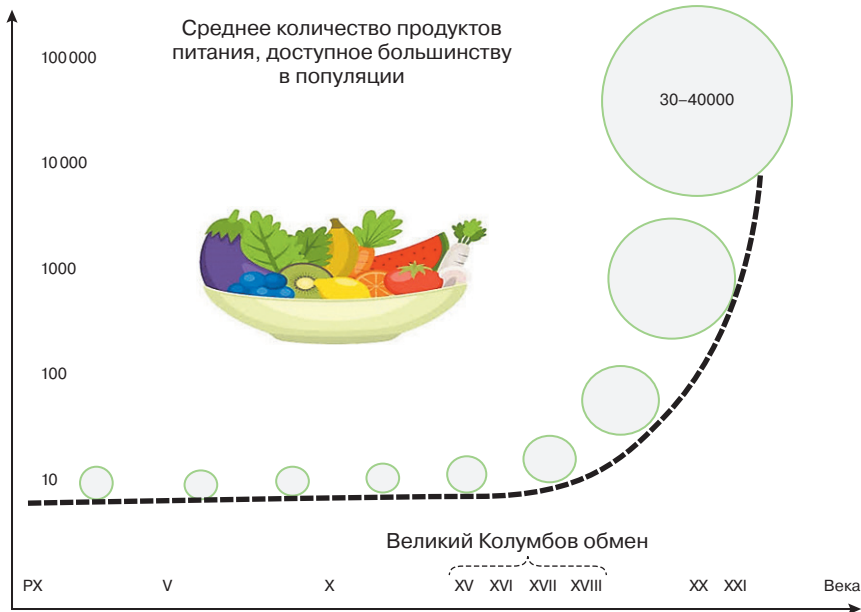


Рис. 1.11. Среднее количество продуктов в рационе различных народов от Рождества Христова до наших дней

намного превысили реальные возможности адаптационных механизмов ИС человека [64].

Поступление пищи, к которой система не приспособлена тысячелетиями, ведет к метаболическим нарушениям, дисбалансу в энергетическом обмене, к перегрузке выделительных систем. Состояние постоянного иммунного конфликта формируется в результате нарушения равновесия между генетически опосредованным набором пищеварительных ферментов, функциональным состоянием ЖКТ и качественным состоянием «голодной» микробиоты, связанной с врожденным мукозальным иммунитетом и массивным поступлением ПАГ с новыми или измененными свойствами. Повышение проницаемости барьеров кишечника является результатом ответных эффекторных реакций врожденного и адаптивного иммунитета, которые направлены на поддержание и обеспечение толерантности и сохранение гомеостатического (антигенного) постоянства своего. Именно поэтому современные методы лечения оказались бессильны перед НХЗ, обусловленными скрытыми замедленными иммунопатологическими реакциями на ПАГ от продуктов питания, подвергшихся техногенному воздействию. Традиционный «фармакологический» подход к профилактике и лечению НХЗ несостоятелен в этой необычной для классической медицины ситуации. Не работают и классические диетологические доктрины. Это означает, что проблема имеет не социальный, а гораздо более глубокий — биологический характер.

Существует понятие «национальная пищевая культура» — очень важное для здоровья, но хрупкое в наше время явление. Оно закрепляет адаптацию этноса к естественной пищевой среде, адаптацию, которая проходила тысячами с участием естественного отбора. Новые ферменты (ферменты) появляются не вдруг: нужны полезные мутации генов [12, 13]. Существует неоспоримое определение биологов: «*Homo sapiens* — вид всеядный». Да, человек всеяден, но каждый по-разному. В биологии существует и другое понятие — «внутривидовое разнообразие». Человек, представитель вида *Homo sapiens*, потенциально способен съесть практически все! Для проверки данного тезиса достаточно один раз поехать в Китай. А потом к американским иннуитам. И еще заглянуть к африканским племенам и тибетским монахам. И, наконец, посетить современный супермаркет с 40–50 тысячами наименований потенциально съедобных продуктов (см. рис. 1.11). Всеядность — очень важная способность для выживания. Вопрос в том, какую цену каждый конкретный *Homo sapiens* платит за эту биологически и эволюционно заданную возможность в сверхобильной и сверхразнообразной современной пищевой среде?

По нашим многолетним наблюдениям, за приобщение к современной пищевой среде дороже всех платят представители древних и самобытных пищевых культур. Между тем в современных диетологических подходах не существует ни индивидуальных критериев подбора рациона, ни критериев популяционных! И это не странно. Без иммунологического подхода введение подобных критериев не представлялось возможным.

Для «цивилизованного» человечества есть два варианта.

Первый — приспособиться и, выстояв в условиях естественного отбора, через несколько десятков поколений адаптироваться, оставаясь в постоянно изменяющейся техногенной пищевой среде, если это вообще возможно. Все протоколы современной диетологии, все академические рекомендации пока ориентированы именно на этот путь [6].

Второй вариант — положиться на божью волю и надеяться на чудо.

Базовый постулат о всеядности человека по отношению ко всем без исключения объектам доступной ему пищевой среды не подразумевает никаких различий в усвоении любого потенциально съедобного продукта для любого представителя *Homo sapiens*. Если различия и имеют место, то в рамках сложившихся представлений они истолковываются определенной патологией конкретного организма, связанной с едой.

Индивидуальная иммунная реакция на конкретный продукт или ингредиент сегодня выходит за рамки классической диетологии. Это уже компетенция другой области медицины — иммунологии и аллергологии. Однако ни иммунология, ни аллергология не занимаются устранением иммунных конфликтов с пищей, если ситуация выходит за рамки «истинной пищевой аллергии»

с немедленным проявлением симптомов, т. е. не работают с условно здоровым человеком в целях профилактики.

В этом аспекте, по мнению авторов, появление новой клинической дисциплины — иммунодиетологии логически оправдано и необходимо. Именно иммунодиетология позволяет на научной основе формировать индивидуальный рацион питания любого человека в его локальной пищевой среде, существенно уменьшая риски постоянного взаимодействия с продуктами, потенциально вызывающими состояние иммунной перегрузки.

Все вышесказанное бессмысленно, если не выполняется еще одно условие — безопасность потребляемой пищи. Без этого условия нельзя создать никакой системы здорового питания для активного долголетия. В РФ с этим направлением дела обстоят неплохо. Ведутся исследования, разрабатываются жесткие стандарты безопасности по содержанию вредных веществ, предпринимаются шаги по изучению и компенсации имеющихся дефицитов макро- и микронутриентов, контролируется пищевая ценность (наличие белков, жиров, углеводов) промышленно производимых пищевых продуктов [64]. Предлагаемая система индивидуализации питания — это недетерминированная система оценки продуктов питания. Как считают авторы, инструменты иммунодиетологии — это инструменты индивидуальной адаптации любых представителей вида *Homo sapiens* с их расовой, этнической и индивидуальной уникальностью к бесконечно разнообразному миру еды. Сегодня нельзя полагаться на то, что пищевая среда благоприятно сложится естественным образом. Иммунодиетология давно и успешно решает на практике эту фундаментальную биологическую задачу.

Литература к введению и главе 1

1. Collier R. The DNA based diet // CMAJ, 2017, V. 189, N. 1, P. E40–E41.
2. Yatsunenko T., Rey F. E., Manary M. J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // Nature, 2012, V. 486, P. 222–227.
3. Rivera-Pinto J., Egozcue J. J., Pawlowsky-Glahn V. et al. Balances: A new perspective for microbiome analysis // American Society for Microbiology, 2018, V. 3, N. 4, P. e00053-18. Доступ: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00053-18>.
4. Marinkovich V., Specific IgG antibodies as markers of adverse reactions to foods // Monogr. Allergy, 1996, V. 32, P. 221–225.
5. Розенштейн М. Ю., Ихалайнен Е. С., Кондаков С. Э. и др. Применение методологии неспецифических биосенсоров в иммунологии на примере интерпретации титров специфических IgG человека // Вестник Московского университета, 2011. Серия 2 (Химия), т. 52, № 3, с. 233–239.

6. ВОЗ. Здоровое питание: 2015–2020 // Всемирная организация здравоохранения. Доступ: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (дата обращения: 10.12.2019).
7. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans // Office of Disease Prevention and Health Promotion. Доступ: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/> (дата обращения: 10.12.2019).
8. Добровольская М. В. Человек и его пища. Пищевые специализации и проблемы антропогенеза. — М.: Научный мир, 2005.
9. Bradford A. Omnivores: Facts about flexible eaters // LiveScience. 26.01.2016. Доступ: <https://www.livescience.com/53483-omnivores.html> (дата обращения: 10.12.2019).
10. Bilewicz M., Imhoff R., Drogosz M. The humanity of what we eat: Conceptions of human uniqueness among vegetarians and omnivores // European Journal of Social Psychology, 2011, V. 41, N. 2, P. 201–209.
11. Archaeology of food: An encyclopedia / Ed. by K.B. Metheny, M.C. Beaudry. — Lanham: Rowman & Littlefield Publishers, 2015.
12. Козлов А. И. Пища людей. — Фрязино, 2005.
13. Боринская С. А., Козлов А. И., Янковский Н. К. Гены и традиции питания // Этнографическое обозрение, 2009, № 3, с. 117–137.
14. Монтанари М. Голод и изобилие. История питания в Европе. — М., 2009.
15. Стил К. Голодный город. Как еда определяет нашу жизнь. — М.: Strelka, 2014.
16. Ренгем Р. Зажечь огонь. Как кулинария сделала нас людьми. — М.: Corpus, 2012.
17. Петров Р. В. Иммунология. — М.: Медицина, 1982.
18. Delves P. J., Martin S. J., Burton D. R., Roitt I. M., Roitt's Essential Immunology, (13th Edition). — Wiley-Blackwell, 2017.
19. Смолкин Ю. С., Грищенко Е. А. Современные представления о формировании оральной толерантности // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2015, № 4 (43), с. 29–35.
20. Brostoff J., Challacombe S. J. Food allergy and intolerance. — London: Saunders, 2002.
21. Ногаллер А. М., Гушин И. С., Мазо В. К., Гмошинский И. В. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов. — М.: Медицина, 2008.
22. Барановский А. Ю. Диетология. — СПб.: Питер, 2018.
23. Тутельян В. А., Вялков А. И., Разумов А. Н. и др. Научные основы здорового питания. — М.: Панорама, 2010.
24. Шелтон Г. Ортотрофия. Основы правильного питания. — М.: Молодая гвардия, 1992.

25. Kuryłowicz W., Kopczyński J. Diseases of civilization, today and tomorrow // *MIRCEN Journal of Applied Microbiology and Biotechnology*, 1986, V. 2, N. 2, P. 253–265.
26. Young E., Stoneham M.D., Petruckevitch A. et al. A population study of food intolerance // *Lancet*, 1994, V. 343 (8906), P. 1127–1130.
27. Rajan T.V. The Gell–Coombs classification of hypersensitivity reactions: A re-interpretation // *Trends in Immunology*, 2003, V. 24, N. 7, P. 376–379.
28. Чеснокова Н. П., Жевак Т. Н., Бизенкова М. Н. Механизмы индукции и развития реакций гуморального типа: цитотоксических и иммунокомплексных (II и III типы гиперчувствительности) // *Успехи современного естествознания*, 2014, № 12 (4), с. 484–487.
29. Cordain L., Eaton S., Sebastian A. et. al. Origins and evolution of the Western diet: Health implications for the 21st century // *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, V. 81, N. 2, P. 341–354.
30. Carrera-Bastos P., Fontes-Villalba M., O’Keefe J.H. et.al. The Western diet and lifestyle and diseases of civilization // *Research Reports in Clinical Cardiology*, 2011, N. 2, P. 15–35.
31. Alfred W. Crosby *The Columbian exchange: Biological and cultural consequences of 1492.* — Greenwood Publishing Group, 2003.
32. Аттали Ж. На пороге нового тысячелетия. — М.: Международные отношения, 1993.
33. Нечаев А. П., Траубенберг С. Е., Кочеткова А. А. *Пищевая химия.* — СПб.: ГИОРД, 2007.
34. Сарафанова Л. А. *Пищевые добавки: Энциклопедия.* — СПб.: ГИОРД, 2004.
35. Розенталь В. М., Воейков В. Л., Волков А. В. и др. Роль подбора индивидуального питания в экологической реабилитации человека // *Экополис-2000: экология и устойчивое развитие города.* — М.: Изд-во РАМН, 2000, с. 274–295.
36. Эйхлер В. *Яды в нашей пище. Взрывная волна токсикантов окружающей среды в пищевых цепях: избранные аспекты, факты и аргументы.* — М.: Мир, 1985.
37. Derr L. E. When food is poison: The history, consequences, and limitations of the Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act of 2004 // *Food and Drug Law Journal*, 2006, V. 61, N. 1, P. 65–165.
38. Viennois E., Merlin D., Andrew T., Chassaing B. Dietary emulsifier-induced low-grade inflammation promotes colon carcinogenesis // *Cancer Research*, 2017, V. 77, N. 1, P. 27–40.
39. Boye J. I., Godefroy S. B. *Allergen management in the food industry.* — Wiley, 2010.
40. Van Putten M. C. *Novel foods and food allergy. An exploratory study of novel foods as allergy management strategy.* — Wageningen University, 2009.

41. Food intolerance and the food industry / Ed. by T. Dean. — Woodhead Publishing, 2000.
42. Food safety and toxicity / Ed. by J. de Vries. — CRS Press, 1997.
43. Fung F., Wang H-Sh., Menon S., Food safety in the 21st century // *Biomedical Journal*, 2018, V. 41, N. 2, P. 88–95 (<https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.03.003>).
44. Кесслер Д. Конец обжорству. — М.: Юнайтед Пресс, 2010.
45. Scotter M.J., Castle L. Chemical interactions between additives in foodstuffs: A review // *Food Additives and Contaminants*, 2004, V. 21, N. 2, P. 93–124.
46. Lerner A., Mattias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease // *Autoimmunity Reviews*, 2015, V. 14, N. 6, P. 479–489.
47. Caetano-Faria A. M., Goncalves J. L., Dourado L. P. et al. Food components and the immune system: From tonic agents to allergens // *Frontiers in Immunology*, 2013, N. 4, P. 1–16.
48. Новиков П. С., Черевко Н. А., Кондаков С. Э., Резапов Б. Р. и др. Гиперчувствительность к пищевым антигенам как предиктор развития метаболического синдрома // *Цитокины и воспаление*, 2016, т. 15, № 3–4, с. 280–284.
49. Новиков П. С., Черевко Н. А., Кондаков С. Э. и др. Специфическая гиперчувствительность к пищевым антигенам — триггер развития анемии и гипотиреоза // *Российский иммунологический журнал*, 2017, т. 11 (20), № 4, с. 740–742.
50. Kirkhorn S., Schenker M. Human health effects of agriculture: Physical diseases and illnesses — National AG Safety Data base, 2001.
51. Herbicide report chemistry and analysis environmental effects agriculture and other applied uses. US Environmental Protection Agency. — Washington, D.C., 1974.
52. #7004-40 The Global Market For Organic Food & Drink: Trends & Future Outlook, 2019. Доступ: <https://www.ecovaint.com/global-organic-food-market-trends-outlook/> (дата обращения: 02.04.2020).
53. Global Food Allergy and Intolerance Products Market to Surpass \$26.5 Billion by 2017, According to a New Report by Global Industry Analysts, Inc. Доступ: https://www.prweb.com/releases/food_allergy_products/gluten_free_products/prweb9424229.htm (дата обращения: 02.04.2020).
54. Townsend G. E., Han W., Schwalm N. Dietary sugar silences a colonization factor in a mammalian gut symbiont. // *Proc. National Acad. Sci. USA*, 2019, V. 116, N. 1, P. 233–238.
55. Толмачева Н. В., Маслова Ж. В., Колбовская Л. В. и др. Дозозависимое влияние простых сахаров на микробиоту кишечника экспериментальных животных // *Современные проблемы науки и образования*, 2017, № 5. Доступ: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27088> (дата обращения: 10.12.2019).

56. Hooper L. V., Littman D. R., Macpherson A. J. Interactions between the microbiota and the immune system // *Science*, 2012, V. 336, P. 1268–1273.
57. World scientists statement. Supplementary information of the hazards of genetic engineering biotechnology. — Third World Network, 2000.
58. Open letter from world scientists to all governments concerning genetically modified organisms. — Institute of Science in Society. 2000. Website <www.i-sis.org.uk>.
59. Spisak S., Solymosi N., Ittzés P. et al. Complete genes may pass from food to human blood // *PloS One*, 2013, N. 8 (7), P. e69805.
60. Дегтярева И. И. Синдром раздраженного кишечника // *Международный медицинский журнал*, 2003, № 2, с. 22–29.
61. Newburger J. W. et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease // *New Engl. J. Med.*, 2007, V. 356, N. 7, P. 663–675.
62. Лавров И. Е. Генетически модифицированные продукты. — М.: АСТ, 2007.
63. Fuller G. W. Food, consumers, and the food industry. Catastrophe or opportunity? — CRC Press, 2001.
64. Тутельян В. А., Батулин А. К. Влияние питания на здоровье и активное долголетие человека: современный взгляд // *Будущее продовольственной системы России в оценках экспертного сообщества*. — Москва, 2014, с. 46–51.

ГЛАВА 2

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПИЩЕВЫХ АНТИГЕНОВ С ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ

§ 1. Введение

Представляя базисные основы *иммунодиетологии* как нового направления в диетологии, авторы стремились максимально использовать принцип «дополнительности» в науке и опираться на современный научный уровень и основные положения как диетологии, так и иммунологии, предлагая на рассмотрение читателя результат синтеза, но не «артефактную новую конструкцию». В зарубежной клинической литературе аналогичное направление называется «иммунная диета» (*immune diet*), а ее специфической целью является подбор питания онкологическим больным с учетом воздействия продуктов питания на их иммунную систему [1].

Сложность терминологии и базовых понятий одной из составных частей *иммунодиетологии* — классической иммунологии побудила авторов дать читателю базовые основы последней в наиболее простом понятийном изложении. Обилие иммунологических терминов заставило сконструировать некий глоссарий, по сути дела, справочник по терминам и понятиям, которые могут быть незнакомы читателю. Большинство разделов первой главы представляют собой обзоры состояния обсуждаемых проблем на современном этапе, рассматриваемых в ракурсе *иммунодиетологии*, с соответствующими комментариями авторов. Многие выводы авторов носят характер гипотез, что неизбежно при разработке нового научного направления.

1.1. Глоссарий

Авидность — сила связывания между антиген-распознающим рецептором (иммуноглобулином, иммуноглобулиновым рецептором В-лимфоцитов, Т-клеточным антиген-распознающим рецептором) и лигандом (антигеном).

Агранулоциты — субпопуляция лейкоцитов, включающая лимфоциты и моноциты.

Адьювант — вещество, которое усиливает иммунный ответ на антигены.

Аллель — альтернативная форма гена; поскольку набор хромосом человека является диплоидным, каждый ген представлен двумя формами (аллелями) — материнской и отцовской.

Анергия — форма иммунной толерантности, при которой Т-лимфоцит со специфическим антиген-распознающим рецептором (TSR) остается в состоянии функциональной бездеятельности, несмотря на распознавание антигена.

Антиген — вещество или те формы вещества, которые при введении во внутреннюю среду организма способны индуцировать иммунный ответ в виде продукции специфических антител и/или иммунных Т-лимфоцитов.

Антигенная детерминанта — часть молекулы антигена, непосредственно взаимодействующая с активной частью — эпитопом, с иммуноглобулиновыми рецепторами В-лимфоцитов.

Антиген-презентирующие клетки — клетки, первично распознающие патогены, перерабатывающие и представляющие их в таком виде, который может быть распознан антиген-распознающим рецептором Т-хелпера.

Антигенная презентация — механизм передачи информации о природе антигена, находящегося на антиген-презентирующих клетках (дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты, активированные эпителиальные клетки), Т-лимфоцитам. Непосредственно в процессе антигенной презентации принимают участие антиген-распознающий рецептор TCR со стороны Т-лимфоцита и молекулы гистосовместимости HLA I и II класса с иммуногенным пептидом, экспрессированные на мембране антиген-презентирующих клеток.

Антиген-распознающие рецепторы — рецепторы лимфоцитов, которые способны специфически взаимодействовать с тем или иным антигеном. Строение этих рецепторов обеспечивает фундаментальное свойство иммунного ответа — специфичность, т. е. направленность исключительно против конкретного антигена.

Антитела (иммуноглобулины, ИГ, Ig) — вид белковых соединений плазмы крови, синтезирующихся плазматическими клетками в организме человека в ответ на попадание в него антигена. По характеру воздействия на антиген различают антитела: *коагулирующие* (преципитины, опсонины, агглютинины), облегчающие фагоцитоз; *лизирующие* (комплемент-связывающие: бактериолизисы, цитолизисы, гемолизисы), вызывающие растворение антигена; *нейтрализующие* (антитоксины), лишаящие антиген токсичности.

Антителозависимая клеточно опосредованная цитотоксичность — иммунная реакция уничтожения лейкоцитами, содержащими Fc-рецепторы

(естественными киллерами, макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами), разнообразных клеток-мишеней, покрытых антителами.

Адаптивный (приобретенный) иммунитет — сложная многокомпонентная реакция клеток и молекул ИС, индуцированных специфическим АГ, распознанным для направленной его элиминации и формирования специфической иммунной памяти.

Апоптоз — генетически запрограммированный процесс гибели клеток, в результате которого клетка распадается на отдельные фрагменты. Фрагменты погибшей клетки обычно быстро фагоцитируются макрофагами или нейтрофилами, минуя развитие воспалительной реакции.

Атопия — это IgE-опосредованная воспалительная реакция с участием тучных клеток, эозинофилов, базофилов с высвобождением медиаторов аллергии и противовоспалительных цитокинов в ответ на поступление аллергена; в случае иммунного ответа против гельминтов такая реакция носит защитный характер и является физиологической защитой.

Аутоиммунитет — иммунные реакции против собственных антигенов или распознавание собственных структур-антигенов с формированием иммунных ответов; такие реакции не всегда носят патологический характер, так как установлено, что аутоиммунитет является важной составляющей системы антигенного гомеостаза человеческого организма в сохранении постоянства равновесия «иммунологического своего».

Аффинность — степень сродства между антиген-распознающим рецептором (иммуноглобулином, иммуноглобулиновым рецептором В-лимфоцитов и Т-клеточным антиген-распознающим рецептором) и специфическим к нему лигандом (антигеном).

В₁-лимфоциты — субпопуляция В-лимфоцитов, экспрессирующая на своей поверхности молекулы CD5 и секретирующая естественные антитела (полиреактивные IgM).

В₂-лимфоциты — основная субпопуляция В-лимфоцитов, обеспечивающая синтез и секрецию антиген-специфических антител различных классов, основные долгоживущие В-лимфоциты памяти.

Воспаление — патологический процесс, биологическим смыслом которого являются устранение причин, вызвавших повреждение тканей, и ликвидация последствий этих повреждений. В норме после устранения причины процесс воспаления останавливается, но в некоторых случаях развивается хроническое воспаление.

Вторичный иммунный ответ — эффективный и быстро развивающийся иммунный ответ при повторном контакте с определенным антигеном; обусловлен наличием долгоживущих клеток памяти со специфическим TCR или BCR к данному антигену.

Врожденный иммунитет — совокупность наследственных, генетических защитно-адаптационных гуморальных и клеточных реакций с локализацией на всех без исключения участках слизистых и коже. Направлен на сохранение постоянства антигенного состава внутренней среды организма. Опосредован реакциями рецепторного распознавания образов веществ/структур антигенной природы (паттернов), высвобождения цитокинов, фагоцитоза, нейтрализации, удаления, а также поддержания толерантности (в отношении пищевых антигенов, микробиоты).

Гаптен — неполный антиген, чужеродная низкомолекулярная субстанция, которая индуцирует специфический иммунный ответ только после конъюгации с макромолекулой.

Гиперчувствительность — повышенная активность, зафиксированная в структурах иммунной системы к какому-либо веществу/антигену, обратная сторона *иммунологической толерантности*.

Гранулоциты — субпопуляция лейкоцитов, включающая нейтрофилы, базофилы и эозинофилы.

Гуморальный — термин обозначает все иммунные факторы неклеточной структуры, содержащиеся во внеклеточной биологической жидкости, в том числе в сыворотке крови и лимфе.

Дендритные клетки — антиген-презентирующие клетки, которые присутствуют в коже и слизистых оболочках и составляют первый барьер при поступлении антигена; эти клетки захватывают антиген при помощи своих длинных отростков, после чего мигрируют в регионарные лимфоузлы, где представляют пептид антигена Т-лимфоцитам, индуцируя тем самым развитие иммунного ответа.

Дефензины — группа продуцируемых нейтрофилами и эпителиоцитами низкомолекулярных белков с противомикробной активностью, так называемые пептиды-антибиотики.

Домен — пространственно обособленная часть макромолекулы белка.

Естественные антитела — полиреактивные антитела, которые синтезируются В₁-лимфоцитами априорно (еще до момента поступления антигена в организм) и являются гуморальным фактором врожденного иммунитета.

Естественный/натуральный киллер — лимфоцит, разрушающий поврежденные или скомпрометированные клетки при нарушенной на их поверхности (внешней мембране) экспрессии молекул гистосовместимости (HLA) I класса.

Идиотип — участок антитела с антигенными свойствами, к которому синтезируются другие антитела (так называемые антитела против антител, или антиидиотипические антитела).

Изотип — участок тяжелой цепи константной зоны антитела, по которому определяют принадлежность этого антитела к определенному классу (M, G, A, E, D).

Иммунная память — фундаментальное свойство иммунной системы развивать количественно и качественно более быстрый по времени и эффективный ответ при повторном поступлении того же антигена. Опосредован Т- и В-лимфоцитами памяти, несущими специфический рецептор к данному антигену.

Иммунная система — совокупность лимфоидных органов, клеток и молекул, обеспечивающих биохимическую, структурную и функциональную индивидуальность организма путем элиминации из него носителей чужеродной генетической информации в целях сохранения постоянства «антигенного своего».

Иммунологическая толерантность — фундаментальное свойство иммунной системы не развивать специфический ответ при распознавании некоторых антигенов (прежде всего речь идет о молекулах собственного организма).

Иммунный комплекс — продукт реакции антиген — антитело, который также может содержать компоненты системы комплемента; образование иммунных комплексов — важнейший защитный механизм против любого АГ материала.

Иммуноген — см. Антиген.

Иммуногенность — способность вызывать иммунный ответ, опосредованный Т- и В-лимфоцитами.

Клетки памяти — долгоживущие Т- и В-лимфоциты, которые формируются во время первичного иммунного ответа на причинный антиген и остаются на долгое время. Все клетки памяти имеют специфические рецепторы (TCR, BCR, IgR) для распознавания при повторных встречах даже низкой дозы причинных антигенов. Клетки памяти обеспечивают формирование вторичного иммунного ответа, минуя этапы презентации и активации, то есть в очень быстрые сроки. Все повторные эффекторный механизмы направлены на эффективную элиминацию вновь появившегося антигена. Среди Т-лимфоцитов памяти различают центральные — те, которые двигаются и находятся в лимфоидных зонах; периферические — мигрирующие по тканям; резидентные — постоянно находящиеся в тканях. Такое особое нахождение определяет рецепторный аппарат клеток памяти (CD62L, CD27, CD28, CCR7 и т. д.).

Клетки-эффекторы — это лимфоциты и фагоциты, которые осуществляют непосредственное повреждение и элиминацию патогена при иммунном ответе.

Клон — группа идентичных клеток, происходящих из одной клетки-предшественницы. HLA I, HLA II (или MHC I, MHC II) — молекулы белков гистосовместимости. Основная функция — комплексообразование с АГ детерминантами внутри АПК с дальнейшим выходом на мембрану АПК для презентации АГ наивным Т- и В-лимфоцитам. HLA I участвуют в презентации эндоантигенов, экспрессированы на каждой ядродержащей клетке и определяют ее «паспорт» или аутологичность. Лигандами для HLA I являются CD8 (белки — рецепторы Т-лимфоцитов с цитотоксическими функциями). HLA II презентуют

экзоантигены, экспрессированы на клетках, только участвующих в иммунном ответе. Лигандами HLA II являются CD4 (рецепторы Т-лимфоцитов с функциями хелперов) и CD19/CD21/CD81 (рецепторы В-лимфоцитов). Именно структуры HLA II или HLA I являются объектами распознавания «своего». Одновременно происходит распознавание TCR- и BCR-лимфоцитов «чужого» пептида АГ. Это феномен двойного распознавания в иммунном ответе.

Комплемент — система сывороточных белков (более 40), распознающих шаблонные молекулы микроорганизмов или антитела, индуцирующие развитие воспаления, усиливающие фагоцитоз, реакции воспаления и разрушающие объекты (микроорганизмы и скомпрометированные собственные клетки) путем осмотического лизиса.

Опсонизация — феномен усиления фагоцитоза объекта в результате присоединения к нему некоторых молекул (так называемых опсонин), например антител или компонентов комплемента.

Патоген — микроорганизм или другой объект, способный вызывать патологические изменения при проникновении в организм человека; обычно под патогеном понимают какой-либо целостный объект, который содержит несколько антигенов.

Пейеровы бляшки (англ. *Peyer's Patches*) — овальные очаговые скопления лимфоидной ткани, располагающиеся в толще слизистой оболочки и в подслизистой основе тонкой кишки.

Пищевая дезадаптация — явление, обозначающее биологическое несоответствие окружающей пищевой среды физиологическим и генетическим возможностям механизмов, контролирующих и обеспечивающих процессы пищеварения конкретного организма или популяции организмов.

Пищевая непереносимость (термин, образованный вследствие дословного перевода англ. *food intolerance*) — нарушение пищевой толерантности к пищевым АГ, инициированное первично неиммунными механизмами (скорее генетическими, связанными с системой переваривания пищи). Однако все последующие разворачивающиеся ответные реакции, направленные на восстановление толерантности к причинному антигену, происходят с участием клеточных и гуморальных реакций иммунной системы. В результате воспалительных реакций появляются новые или вторичные антигены — разрушенные белки собственных клеток и тканей, процесс принимает характер системного иммунного ответа (болезнь Крона, целиакия и т. д.).

Первичный иммунный ответ — последовательные иммунные реакции, которые развиваются при первом контакте с антигеном. Происходят поэтапно: 1) презентация АПК специальным пулом клеток (дендритные, макрофаги, В-лимфоциты), 2) активация и распознавание АГ рецепторами лимфоцитов, 3) последующая клональная АГ специфическая пролиферация,

4) дифференцировка пула клеток, уже наделенных способностью элиминировать АГ, 5) элиминация АГ. Все последовательные реакции первичного иммунного ответа запускаются в целях формирования специфических эффекторных клеточных и гуморальных механизмов, направленных против причинного АГ и образования иммунных клеток памяти для элиминации АГ при последующих контактах.

Перекрестная реактивность — способность двух разных антигенов вызывать сходные иммунные реакции за счет частичного подобия их антигенных детерминант; этот феномен играет важную роль в индукции аутоиммунных реакций во время инфекций, аллергических реакций.

Плазматическая клетка — антитело-продуцирующая клетка, которая является конечной стадией дифференциации В-лимфоцита, способная к синтезу антител.

Процессинг — механизм расщепления патогена в эндосомах или эндоплазматическом ретикулуме антиген-презентирующих клеток с последующим выделением одного или нескольких иммуногенных пептидов.

Регуляторные Т-лимфоциты — субпопуляция Т-лимфоцитов, которая ограничивает интенсивность иммунной реакции на антиген, осуществляя тем самым контроль развития аутоиммунных и аллергических повреждений. Различают конституционные (натуральные, nTreg) и приобретенные (индуцибельные) регуляторные Т-клетки (iTreg, Tr1, Th3). Продуцируют цитокины с супрессорной активностью IL10, IL35, TGF β . Снижают экспрессию HLA I и HLA II класса отменяя презентацию АГ, включают апоптоз аутореактивных лимфоцитов. Выполняют различные регуляторные роли в адаптивном иммунном ответе, контроль толерантности мукозального иммунитета в отношении АГ микробиоты и пищевых АГ.

Реакции гиперчувствительности — гуморальные или клеточные реакции ИС, протекающие в форме специфического иммунного ответа на АГ, характерные для определенного типа гиперчувствительности.

Т-хелперы — субпопуляция Т-лимфоцитов, экспрессирующая молекулы CD4 и антиген-распознающие рецепторы TCR. Способны специфически взаимодействовать с комплексами «молекула гистосовместимости II класса с иммуногенным пептидом» на поверхности антиген-презентирующих клеток; главные адаптивные клетки иммунного ответа.

Т-хелперы 1-го типа — субпопуляция Т-хелперов, секретирующих цитокины ИЛ-2, ИФН γ , ФНО- α и - β , ИЛ-18 и направляющих иммунный ответ преимущественно в клеточное русло с активацией цитотоксических Т-лимфоцитов. Воздействуют на Т- и В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки. Участвуют в переключении синтеза иммуноглобулинов G. Формируют иммунные ответы на вирусные, внутриклеточные бактериальные, грибковые, опухолевые

АГ. Связаны функционально с врожденными лимфоидными клетками — ИЛС 1-го типа, участвующими в мукозальном иммунитете и поддержании гомеостаза и функционального состояния эпителия слизистых желудочно-кишечного тракта. Участвуют в развитии аутоиммунных расстройств (ревматоидный артрит, рассеянный склероз и т. д.).

Т-хелперы 2-го типа — субпопуляция Т-хелперов, секретирующих ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ10, ИЛ-13, ИЛ-33 и направляющих иммунный ответ преимущественно по гуморальному типу с продукцией специфических антител. Связан с активацией В-лимфоцитов, эозинофилов, тучных клеток, а также с врожденными лимфоидными клетками — ИЛС 2-го типа, участвующими в поддержании гомеостаза и функционального состояния эпителия слизистых бронхов, кишечника. Участвуют в развитии аллергических расстройств (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит и т. д.).

Т-хелперы 3-го типа — субпопуляция Т-хелперов, секретирующих цитокины ИЛ-10 и ТФР- β и оказывающих тем самым регуляторное (угнетающее) влияние на процессы иммунного ответа.

Т-хелперы 17-го типа — субпопуляция Т-хелперов, синтезирующих и секретирующих интерлейкины: ИЛ-17А, ИЛ17F, ИЛ-6, ФНО α (TNF-alpha) и ИЛ-22. Дифференцировка Тх17 контролируется ИЛ-23. Участвуют в формировании иммунных ответов на экстрацеллюлярные антигены (бактерии, грибы). Воздействуют на нейтрофилы, эпителиоциты, активность В-лимфоцитов. Связаны функционально с врожденными лимфоидными клетками — ИЛС 3-го типа, участвующими в поддержании гомеостаза и функционального состояния эпителиальных клеток кишечника. Обеспечивают регуляцию мукозального и кожного иммунитета, механизмы клеточной толерантности к пищевым АГ. Связаны с развитием аутоиммунных заболеваний (болезнь Крона, язвенный колит, псориаз, спондилоартроз).

Т-хелперы 22-го типа — субпопуляция Т-хелперов, синтезирующих и секретирующих интерлейкин-22. Функционально активные Тх22 опосредуют иммунные ответы на бактериальные и грибковые АГ подобно Тх17. Функционально связаны с барьерными тканями. Опосредуют развитие аллергических и аутоиммунных расстройств синергично Тх2, Тх9 и Тх22.

Т-хелперы 9-го типа — субпопуляция Т-хелперов, синтезирующих и секретирующих интерлейкины ИЛ-9, ИЛ10. Активация Тх9-лимфоцитов опосредуется влиянием ИЛ4 и TGF β . Функционально связаны с активацией тучных клеток, эозинофилов, эпителиоцитов. Связаны с иммунными ответами на паразитарные АГ. Участвуют в развитии аллергических и аутоиммунных расстройств (язвенный колит, бронхиальная астма в синергизме с Тх2, Тх22).

Фагоцитоз — процесс избирательного поглощения и переваривания лейкоцитами разнообразных объектов (микробов, инородных частиц, поврежденных клеток и т. д.).

Хемокины — группа специализированных цитокинов, регулирующих направленное перемещение лейкоцитов в очаг воспаления.

Цитокины — большое семейство низкомолекулярных растворимых белков, принимающих участие в регуляции активности клеток, задействованных в реализации иммунного ответа; основные медиаторы иммунных реакций.

Цитотоксические Т-лимфоциты — Т-лимфоциты, экспрессирующие молекулы-рецепторы CD8 и выполняющие киллерную функцию путем уничтожения клеток-мишеней после распознавания комплекса «иммуногенный пептид HLA I класса» на поверхности антиген-презентирующих клеток.

Экспрессия рецепторов — интенсивность или выраженность в активной форме белков-рецепторов.

CD-антигены — кластеры дифференцирования; так обозначены все мембранные молекулы лейкоцитов, характеризующие тип клетки, ее функциональное состояние, принимающие участие в реализации межклеточных контактов и выполняющие другие разнообразные функции.

HLA-молекулы — см. Молекулы главного комплекса гистосовместимости.

Toll-like-рецепторы — распознающие рецепторы на поверхности многих иммунокомпетентных и эпителиальных клеток; способны специфически взаимодействовать с некоторыми консервативными молекулами микроорганизмов, аллергенов и снабжать тем самым клетку-носитель дополнительным, но принципиально важным сигналом к активации клеток или дальнейшей антигенной презентации. Важная составляющая врожденного иммунитета.

Эпитоп (англ. *epitope*), или **антигенная детерминанта** — часть макромолекулы антигена, которая распознается иммунной системой (антителами, В- и Т-лимфоцитами). Часть антитела, распознающая эпитоп, называется **паратопом**. Большинство эпитопов, распознаваемых антителами или В-клетками, представляют собой трехмерные структуры на поверхности молекул антигенов, которые точно совпадают по форме и пространственному расположению электрических зарядов с соответствующими паратопами антител.

Элиминационная диета — режим питания, предполагающий исключение из рациона ряда продуктов, вызывающих нежелательные реакции организма.

§2. Антигены

2.1. Понятие АГ. Пищевые антигены

Иммунодиетология как научное направление занимается изучением эффектов взаимодействия иммунной системы (ИС) с пищевыми антигенами (пАГ). В этом аспекте необходимо представлять, что означает само понятие «антиген» (АГ) в классической иммунологии.

Эволюция каждого макроорганизма с момента его рождения проходит в непосредственном контакте с чужеродными для него бактериями, вирусами, отдельными молекулами и молекулярными структурами биологического происхождения. Все эти объекты, будучи генетически чужеродными, таят в себе потенциальную опасность для макроорганизма: контакт с ними может нарушить гомеостаз, повлиять на течение биологических процессов и привести к гибели макроорганизма. Поэтому чужеродные биологические объекты представляют собой эволюционно сформировавшийся ранний сигнал опасности для иммунной системы (ИС). Эти биологические сущности как явления биологического мира получили название «антигены» (от греч. *anti* — против и *genos* — создавать). В иммунологии понятие «антигены» (АГ) относится к биологическим веществам, несущим признак чужеродной генетической информации [2]. При попадании во внутреннюю среду организма *антигены* способны индуцировать специфические реакции иммунной системы (ИС), или *иммунный ответ* (ИО). В иммунном ответе (ИО) *антигены* обязательно распознаются ИС, но не как генетически «чужое», а как «чужое», не имеющее маркировку или признаков «своего». Иными словами, ИС может распознать биологический материал как «чужой», но может принять его и за «свой» при наличии определенных маркеров. Этот феномен «двойного распознавания» был открыт нобелевскими лауреатами Р. Цинкернагелем (США) и П. Доэрти (Австралия) в 1996 г.

В иммунологии принята следующая классификация АГ:

- *инфекционные АГ*: паразитарные, бактериальные, вирусные, грибковые;
- *неинфекционные АГ*: пыльца растений, клещи домашней, библиотечной или амбарной пыли, шерсть и эпителий животных, лекарственные, химические, инсектные яды, пищевые продукты, а также *аутоантигены* — любые белки собственного организма (ферменты, гормоны, рецепторы и т. д.), теряющие признаки «своего» и вызывающие ИО;
- *пищевые антигены (пАГ)*: АГ, идентифицирующие традиционные пищевые продукты. Пищевые антигены имеют необходимый и достаточный набор характеристик для того, чтобы иметь полное право называться АГ или пАГ, способными индуцировать ИО. Основная часть пАГ относится к полноценным белкам животного и растительного происхождения. Отличительная характеристика пищевых АГ — молекулярная масса до 70 кД. Основная часть пАГ является водорастворимыми гликопротеинами с молекулярной массой 10–70 кД;
- *гаптены*: определенная часть пАГ не является белками и представляет собой низкомолекулярные вещества, не обладающие *иммуногенностью*, т. е. не обладающие способностью индуцировать ИО. К гаптенам относятся простые углеводы, липопротеиды, красители, подсластители, вкусовые пищевые добавки. У *гаптен*ов есть *специфичность* и иные признаки

АГ. Поэтому, если *гаптенам* увеличить *критическую массу*, например, за счет постороннего белка носителя (допустим, в процессах пищеварения или термической обработки), они приобретают *иммуногенность* и становятся полноценными АГ с точки зрения ИС;

- *толерогены*: АГ, способные индуцировать иммунологическую толерантность вместо ИО, несмотря на все присущие АГ характеристики. В основе этого феномена лежит несколько взаимосвязанных механизмов: особое строение иммунной системы ЖКТ, контроль распознавания пАГ-структурами врожденного и адаптивного иммунитета в тонком кишечнике, участие микробиоты в регуляции пищеварения и активности иммунной системы, защитные механизмы активной элиминации пАГ, которые обеспечивают поддержание динамического равновесия между поступающими в ЖКТ пАГ, многообразием микробиоты кишечника, инфекционными АГ.

2.2. Основные характеристики АГ

По своему происхождению АГ классифицируются на инфекционные и неинфекционные, а также на естественные и искусственные. Антигены, как правило, имеют молекулярную массу более 5000 дальтон (1 Да — дальтон = $1,66 \cdot 10^{-24}$ граммов) и основные характеристики — *антигенность*, *иммуногенность*, *специфичность* и *критическую массу*.

Антигенностью называют индивидуальную особенность строения самой важной специфической части любого АГ *эпитопа*.

Эпитоп — это индивидуальная часть молекулы АГ, которую часто называют *АГ детерминантой*, именно *АГ детерминанта* ответственна за процесс «иммунного связывания» в реакциях «антиген — специфическое антитело (АГ-сАТ)», при котором специфический *эпитоп* конкретного АГ распознается ИС для формирования специфического адаптивного иммунного ответа (ИО). Каждый АГ имеет один или несколько специфических *эпитопов* (рис. 2.1).

Иммуногенность — это способность АГ вызывать иммунный ответ ИС. Иммуногенность связана с биофизическими свойствами АГ — его природой, размером, структурой, растворимостью, термостойкостью и наличием *критической массы* специфического *эпитопа*.

Недостаток *критической массы* является первичной причиной отсутствия ИО иммунной системы. АГ с массой, меньшей, чем *критическая*, определяется в иммунологии как *толероген*, или АГ, к которому иммунная система *толерантна* и не генерирует ИО. Таким образом, термин «толерантность» означает отсутствие ИО со стороны ИС на соответствующий АГ.

Критическая масса АГ определяется частотой и дозой поступления АГ в область взаимодействия с ИС организма. Однако избыточная доза АГ вызывает

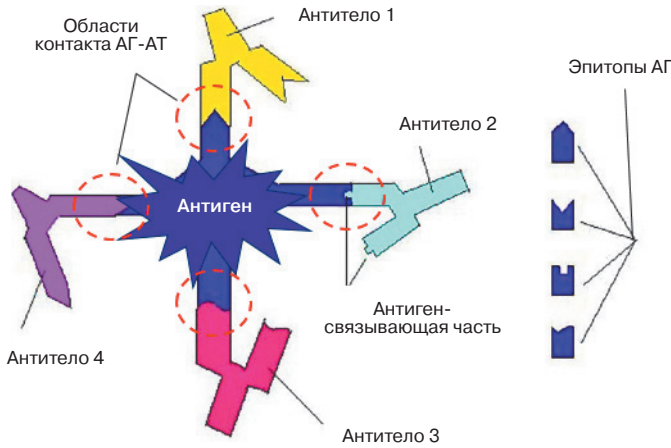


Рис. 2.1. Эпитопы АГ. Контакт с антителом (АТ)

обратную реакцию — высокодозовую иммунологическую толерантность или иммунологический паралич. Между количеством АГ и величиной иммунного ответа в определенном отрезке (интервале) доз существует логарифмическая зависимость, выражаемая уравнением антигенности [3].

Специфичность — это способность АГ индуцировать ИО к строго определенному *эпитопу*. *Специфичность* определяется характеристиками *эпитопов*, составляющих структуру определенного АГ. Следствием *специфичности* АГ является особенность ИС генерировать *специфический* ИО (клеточный, гуморальный) при взаимодействии с данным АГ.

2.3. Изменение антигенности ПАГ

К факторам, изменяющим антигенность ПАГ, относятся:

- *химические методы интенсификации сельскохозяйственной индустрии*. Нитраты и нитриты и их производные нитрозамины, содержащиеся в азотных минеральных удобрениях, при попадании с продуктами в организм образуют соединения азотной и азотистой кислот, которые человеческим организмом не метаболизируются и приводят к нарушению биохимических процессов в организме в виде токсических и канцерогенных воздействий [4]. Пестициды и гербициды, используемые для защиты растений, также попадают в пищевые продукты. Их аллергенное воздействие при поступлении в организм с продуктами питания является предметом исследования и до сих пор всесторонне не изучено [5]. Химическое воздействие на почву, растения и грунтовые воды, приводящее к попаданию зачастую опасных для здоровья химических веществ в питьевую воду и продукты питания, также является одним из наиболее весомых факторов в качественном изменении пищевой среды стран с развитой сельскохозяйственной индустрией.

Дозы химических веществ, попадающих в продукты питания при химической обработке, могут подавлять здоровую микробиоту ЖКТ, деформировать структуру кишечного барьера, существенно увеличивать его проницаемость для всех патогенов, приводя к постоянному иммунному конфликту с ИС;

- *термическая обработка продуктов питания.* Во время приготовления пищи меняются свойства *антигенности* пищевого продукта из-за изменений в структуре самого белка (конформаций *эпитопов*). Кроме этого, в пищевой продукт могут быть также включены искусственные добавки — тартразин, аннато, кармин, или естественные — куркума, шафран, β -каротин, *красители*, а также *ароматизаторы* (глутамат натрия), *консерванты* (лимонная кислота, сульфиты, ацетилсалициловая кислота), пищевые *добавки* (желатин и пр). В составе пищевых продуктов (главным образом в различных типах мясных продуктов) могут также содержаться лекарственные вещества — антибиотики и гормоны роста, попадающие в продукт из искусственных кормов или кормов с соответствующими добавками. Пищевые АГ могут быть как устойчивыми к действию высоких температур и ферментов (протеаз и т. д.), так и неустойчивыми. Пищевые АГ, которые являются термолабильными и неустойчивыми к действию ферментов, в процессе пристеночного пищеварения в кишечнике могут приобретать новые свойства антигенности, образуя комплексы со специфическими антителами (иммуноглобулинами IgE, IgG, IgA), фиксированными на клетках или с продуктами паразитов кишечника — золотистым стафилококком, вирусами. Такие пАГ способны индуцировать цитотоксические реакции эпителиальных, эндотелиальных и иммунокомпетентных клеток крови, а также аллергические реакции немедленного типа;

- *нарушение процессов пищеварения.* К появлению *иммуногенности* пАГ может приводить нарушение процессов переваривания, как ферментативных, так и неферментативных. Участие пАГ в процессах гликирования (неферментативного гликозилирования) приводит к изменению антигенности и иммуногенности пАГ. Процесс неферментативного гликозилирования характеризуется реакциями между восстанавливающими углеводами (глюкоза, фруктоза и др.) и свободными аминокетильными группами белков, липидов и нуклеиновых кислот в организме. Неферментативное гликозилирование пищевых белков является ключевым механизмом повреждения тканей при сахарном диабете, метаболическом синдроме, старости;

- *наличие линейных и конформационных эпитопов.* Линейные эпитопы являются термостабильными в отличие от конформационных, структура которых меняется при термической обработке. Термостабильные линейные эпитопы характерны для молока, яиц, рыбы, арахиса; конформационные эпитопы характерны для яблок, груш, абрикосов, персиков, слив, вишни, моркови;

- *пищевые традиции.* Фактором, влияющим на антигенность пАГ, признаны диетические традиции, поскольку кулинарная обработка приводит к изменению (ослаблению или усилению) аллергенных свойств пищевых белков.

Так, при употреблении продуктов в сыром виде (карпаччо, суши, строганина), а также при хранении в определенных условиях может происходить их паразитарное инфицирование, что приводит к изменению свойств мажорных эпитопов, а значит, к изменению иммуногенности и антигенности, в конечном итоге — к нарушению *иммунологической толерантности* ИС к данным продуктам;

- *генетическая модификация пищевых продуктов*. Генетически модифицированные (ГМ) пищевые продукты (соя, атлантический лосось, кукуруза, бобовые, рис и пр.) в настоящее время остаются спорной темой не только среди ученых-генетиков, но и врачей-аллергологов, оценивающих рост аллергических реакций населения. Как мы указывали ранее, любое изменение антигенности и иммуногенности пищевого антигена несет за собой изменение и механизмов толерантности.

Вопрос взаимодействия ИС с ГМ-продуктами питания практически не освещен в известной авторам научной литературе. Таким образом, кроме классических аллергических реакций можно ожидать, что проникновение ГМ ПАГ от ГМ-продуктов в кровеносную систему с высокой вероятностью будет приводить к отмене иммунологической толерантности к данным ГМ ПАГ и, как следствие, к запуску эффекторных механизмов «гиперчувствительности» и генерации специфического ИО [8–10]. В результате ГМ ПАГ могут являться триггерами развития системного иммунного воспаления, в частности ожирения и метаболического синдрома [11–14]. Этот негативный эффект использования ГМО в пищевой индустрии в длительной дискуссии, посвященной pro и contra ГМО, не освещен вообще, несмотря на тот факт, что он может быть определяющим в оценке полезности ГМО для человеческого организма;

- *пищевые добавки*. «Пищевые добавки и ингредиенты» (*food ingredients and additives*) — это общее название природных или синтетических химических веществ, добавляемых или используемых в продуктах питания в целях придания им определенных свойств (улучшения вкуса и запаха, повышения питательной ценности, предотвращения порчи продукта и т.д.), которые не употребляются в качестве самостоятельных пищевых продуктов. К настоящему времени химическая индустрия пищевых добавок (ПД) предлагает несколько тысяч наименований пищевых красителей, консервантов, антиоксидантов, эмульгаторов, стабилизаторов, глазирующих и желирующих агентов, разрыхлителей, подсластителей и пр. [15]. Роль ХПД в распространении патологий ЖКТ и аллергических заболеваний различного типа очевидна и во множестве случаев экспериментально доказана [16, 17]. При поступлении в организм человека антиоксиданты и консерванты блокируют отдельные биохимические реакции либо воздействуют на бифидобактерии ЖКТ, изменяя состав микробиоты, что способствует развитию дисбиоза и прочих патологий, в том числе рака прямой

кишки [18]. В настоящее время предпринимаются попытки управления «аллергенностью» продуктов в процессе их технологической обработки, однако в расчет принимаются только аллергены, вызывающие классические аллергенные реакции немедленного типа [19, 20]. Влияние пищевых добавок и ингредиентов на потенциальную «аллергенность» пищевой среды, понимаемую в самом общем смысле и включающую не только проявления классической пищевой аллергии, но и все аспекты, касающиеся «гиперчувствительности» к пище, изучено недостаточно [21–24]. Потенциально возможная «гиперчувствительность» к ряду продуктов для представителей разных этносов, включающая в себя классическую пищевую аллергию как частный случай, как правило, не учитывается ни при изготовлении, ни при маркировке продуктов питания [25]. Негативная роль ряда пищевых добавок в формировании «специфической пищевой зависимости» у поколения американцев, страдающих ожирением и прочими патологиями, подробно рассмотрена в книге Дэвида Кесслера — бывшего директора Управления по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США (FDA, US Food and Drug Administration) [26]. Согласно статистическим данным, рост производства ингредиентов и пищевых добавок в странах «золотого миллиарда» неуклонно возрастает. Одна из отличительных черт отрасли — увеличение выпуска комплексных добавок, представляющих собой многокомпонентные смеси красителей, подсластителей, эмульгаторов и консервантов, между которыми возможны перекрестные реакции с непредсказуемыми последствиями для потребителя [27]. Указываемые дозы ингредиентов, входящих в пищевые добавки, в действительности слишком малы, чтобы оказать существенное макровоздействие на организм конкретного человека даже при многократном приеме продукта, но они абсолютно достаточны для изменения состава микробиоты и увеличения проницаемости кишечного барьера (КБ), приводящей, в частности, к развитию аутоиммунных заболеваний [28]. Вопрос взаимодействия ИС с ПД в продуктах питания практически не освещен в известной авторам научной литературе [29].

Описана клиника разнообразных аллергических дозозависимых реакций дегрануляции тучных клеток на следующие пищевые красители: тартразин E102 и оранжево-желтый E110, красный кошениль E124, консерванты E210–227, E249–252, вкусовые добавки E621–625, ароматизаторы B550–553 и др. Например, ароматические добавки в жевательной резинке, глазури, замороженных молочных десертах, леденцах, сосисках, сиропах могут также вызывать реакции пищевой непереносимости, которую путают с пищевой аллергией к молочным продуктам, овощам, фруктам. В аллергологии известна и описана непереносимость красителей тартразина (E102) и оранжево-желтого (E110), которые провоцируют воспалительные реакции с участием метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриенов). Реакции развиваются на пищевые продукты в составе

с естественными и искусственными красителями (E102 и E110) у людей с предрасположенностью к активации продукции лейкотриенов и чувствительностью специфических рецепторов к данным медиаторам. Клинически это проявляется крапивницей, приступами удушья, блокадами носового дыхания, отеками Квинке, перекрестными лекарственными реакциями на нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, анальгин).

Показано, что ряд консервантов, таких как сорбиновая кислота (E200) и пара-оксибензойная кислота (E218), способны вызвать воспалительные реакции, проявляющиеся кожными высыпаниями, зудящими дерматозами, а бензойная кислота (E210) — приступами удушья. Потребление пищевых продуктов (сушеных фруктов и овощей, безалкогольных напитков, фруктовых соков, кисломолочных напитков, вина, пива, колбасных изделий и гамбургеров), в составе которых в качестве консервантов используются диоксид серы и сульфиты, может вызывать высыпания на коже, отеки мягких тканей, нарушения носового дыхания в сочетании с симптомами отравления [30].

2.4. Особенности видоспецифических эпитопов для пищевых АГ

Часть пАГ имеет структурную гомологию по аминокислотному составу эпитопов с АГ разных групповых принадлежностей: с растительными, бытовыми, лекарственными, эпидермальными. Гомология в структурах эпитопов разных видов определяет их способность связываться с гомологичными специфическими антителами (IgE, IgG), называемую перекрестным реагированием или кросс-реакциями. Приведем примеры пищевых АГ, в которых есть несколько гомологичных антигенных детерминант (эпитопов): мясо свинины и шерсть кошек; говядина и перхоть лошади; грибы рода альтернария (*alternaria*) и шпинат (зеленый природный краситель), арахис, фундук, соя и пыльца березы; персики, абрикосы, морковь, яблоки и пыльца деревьев, луговых трав; ракообразные, банан, дыня, авокадо и латекс, тропомиазин домашних клещей. Возможно предположить, что гомология или сродство антигенных детерминант (АГД) в группах пищевых продуктов, бактерий, пыльцы растений и деревьев, белков животного происхождения имеет глубокий биологический смысл в генетическом отборе для обеспечения общих механизмов иммунологической толерантности для разных рас и этнических популяций вида *Homo sapiens*. Очевидно, этот феномен гомологичного сродства антигенных детерминант определяется особенностями географического и генетического происхождения пАГ- и АГ окружения.

Понятно, что в случае отмены иммунологической толерантности к одной из таких антигенных детерминант иммунный ответ развивается и на множество гомологичных межвидовых эпитопов. Этот феномен назван синдромом перекрестной реактивности (СПР). С СПР связывают развитие воспалительных

заболеваний кишечника, развитие поражений органов ЖКТ, различные системные проявления [31]. В качестве иллюстративного примера можно привести следующие факты. В рейтинге десяти самых опасных пищевых продуктов у жителей разных стран имеются свои градации, хотя перечень ПАГ в основном повторяется в разной последовательности (молоко и молочные продукты, цитрусовые, морепродукты, орехи, злаки, яйца, шоколад, соя и т.д.). Так, для жителей США первое место по развитию анафилаксии и летальных исходов занимает употребление жареного арахиса, в то время как в Китае и в России симптомы аллергии к арахису редки и носят преимущественно локальный характер, однако имеют характеристики полисенсibilизации или перекрестной реактивности с антигенными детерминантами употребляемых овощей, фруктов, злаковых и сорных трав, пыльцы березы.

В базе Международного союза иммунологических сообществ (МСИС) зарегистрировано 11 наиболее изученных аллергенов коровьего молока, из них самыми сильными или «мажорными» являются: альфа-лактальбумин (f76, Bos d 4), бета-лактоглобулин (f77, nBos d5), казеин (f78 nBos d8), бычий сывороточный альбумин (nBos d6). Молекулярная диагностика показала гомологию в строении альфа-лактальбумина АГ молока коровы и АГ козьего молока (перекрестные реакции развиваются у 90% пациентов), казеина — сывороточного альбумина и АГ мяса говядины (перекрестные реакции развиваются у 10%), это реакции на лекарства, ферменты животного происхождения и эубиотики, содержащие молочные белки, а также на мажорные антигенные детерминанты животных (эпителий кошки — fel d2, fel d4, эпителий собаки — Can f3, Can f15).

Отметим при этом, что рейтинг десяти самых опасных пищевых продуктов во всех странах мира начинается с антигенов коровьего молока! У современного человечества нарастают частота реакций пищевой гиперчувствительности и аллергические реакции на антигенные детерминанты коровьего молока. Можно предположить, что это может быть отражением современного генетического дрейфа (изменения частот аллелей и генотипов, происходящих в полиморфной популяции при смене поколений, которые характеризуют особенности питания для выживания будущих поколений).

Приведем пример: киви — фрукт, который стал круглогодично доступным для жителей России в последние десятилетия. Исследования доказали, что в условиях повышения рН желудочного сока изменяется активность протеолиза мажорных АГ детерминант фрукта киви, что увеличивает риск развития разнообразных аллергических реакций при его употреблении. У пациентов с выявленной сенсibilизацией к АГ детерминанте Act d 1 (белка, устойчивого к перевариванию) и Act d 2 (термолабильного белка) формируются тяжелые системные аллергические реакции. А у пациентов с сенсibilизацией к АГ детерминанте Act d 8 (белок профиллин) киви формируются иные реакции

перекрестной реактивности: киви — банан — сельдерей — яблоко — сорные травы; при косенсибилизации к АГ детерминанте березы Bet v 2 развиваются дополнительные реакции на латекс [31].

В мире отмечается повышенный интерес к изучению синдрома перекрестного реагирования, поскольку установлено, что до 90% пациентов с пищевой аллергией имеют пыльцевую сенсибилизацию к группам других АГ детерминант. Именно поэтому у больных с нарушением мукозального иммунитета и состояния микробиоты симптомы заболевания могут проявляться в любое время года, провоцироваться употреблением в пищу многих продуктов с характеристиками перекрестных антигенов.

В заключение обзора можно сделать общий вывод: пищевые антигены (пАГ) представляют специфические субклассы антигенов классического кластера, или биологических субстанций, способных индуцировать специфические реакции иммунной системы в виде адаптивного иммунного ответа (ИО) с различными клиническими проявлениями, опасными для жизни [32, 33]. При этом ежедневный набор пищевых продуктов представляет совокупность антигенных детерминант, которые в процессе пищеварения имеют контакты с иммунокомпетентными структурами на всем протяжении ЖКТ. Несмотря на всеобщее понимание в диетологии, что современный «человек всеяден», механизмы пищевой толерантности (сложной иерархии компетентностей в иммунной системе) должны быть динамически устойчивыми к эпигенетическим воздействиям, связанным с изменением свойств пищевых АГ и состава продуктов. Контроль иммунной системы за пищевыми антигенами заключается в своевременной элиминации пАГ с нарушенными свойствами с привлечением эффекторных механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа.

§3. Антитела

3.1. Общие сведения

Антитела (иммуноглобулины, ИГ, Ig) — вид белковых соединений плазмы крови, синтезирующихся плазматическими клетками в организме человека в ответ на попадание в него АГ. Для каждого АГ из В-лимфоцитов формируются соответствующие ему специализировавшиеся плазматические клетки, вырабатывающие специфичные для этого АГ антитела. Антитела (АТ) прикрепляются к АГ, связываясь с ними определенным эпитопом — характерным фрагментом поверхности или линейной аминокислотной цепи АГ (рис. 2.1). Известно, что АГ и АТ взаимодействуют как целые молекулы. Поэтому на одну молекулу АГ приходится значительное количество молекул антител (рис. 2.2a).

феноменом агглютинации, преципитации или лизиса. В этой фазе необходимо наличие электролитов, а в некоторых случаях и белков системы комплемента. Несмотря на обратимость процесса, комплексообразование между АГ и АТ играет положительную роль в защите организма, которая сводится к опсонизации, нейтрализации, иммобилизации и ускоренной элиминации АГ.

Молекула АТ (рис. 2.2б) включает четыре полипептидные цепи, состоящие из аминокислотных остатков. Две из них тяжелые (М.м. 70 кДа) и две легкие (М.м. 20 кДа). Легкие и тяжелые цепи связаны между собой дисульфидными мостиками. Легкие цепи являются общими для всех классов и подклассов иммуноглобулинов, получили название «лямбда» (λ) и «каппа» (κ). Тяжелые цепи имеют характерные особенности строения для каждого класса иммуноглобулинов (μ , γ , α , δ , ϵ).

В иммунной системе нет заранее заготовленных структур, накапливающих антитела для потенциальной встречи с АГ. Антитела синтезируются *de novo* — при формировании иммунного ответа на АГ [34]. Специфичность антител обусловлена химической структурой, пространственным рисунком антидетерминант (эпитопов) молекул антигенов. Циркулируя, антитела обладают способностью «отличать» один АГ от другого. Они взаимодействуют только с теми АГ (за исключением вероятности однотипных антигенных детерминант), против которых они выработаны и к которым подходят по пространственной структуре.

В молекуле АТ активные центры располагаются на концах полипептидных цепей, на этой территории и происходит специфический контакт с антигеном (рис. 2.2а, б). Эти активные центры образованы из части тяжелых и легких цепей. Часть АТ, на территории которой происходит контакт с АГ, получила название Fab-фрагмента (*fragment antigen binding* — фрагмент антиген-связывающий (рис. 2.2б)). Для всех синтезированных АТ *de novo* характерны следующие фундаментальные свойства: *специфичность* — способность распознавать только один эпитоп АГ из множества; *валентность* — способность к одновременному взаимодействию с определенным количеством одинаковых эпитопов АГ.

Антитела являются особым классом гликопротеинов, осуществляющих функции гуморального иммунитета. Циркулируют в свободном состоянии в крови, а также находятся в виде мембраносвязанных рецепторов на различных клетках.

3.2. Классы антител

Различают пять классов основных иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, различающихся между собой по строению и аминокислотному составу тяжелых цепей и по выполняемым эффекторным функциям (рис. 2.3). Иммуноглобулины всех изотипов бифункциональны. Это означает, что иммуноглобулин

любого типа распознает и связывает АГ, зачастую нейтрализуя его вред для организма, а затем активирует эффекторные механизмы иммунитета на борьбу с источником этих АГ.

3.3. Иммуноглобулины класса G (IgG)

Наиболее значимыми для нашего рассмотрения являются иммуноглобулины класса G (IgG), поскольку именно они играют роль маркеров многокомпонентного диагностического теста (ELISA IgG)n, используемого в задачах иммунодиетологии [35, 36].

IgG циркулируют в крови, составляют 80% всех антител. Молекулярная масса — 160 кДа. Размер — $235 \times 40 \text{ \AA}$. Именно этот класс формирует высокоспецифическое взаимодействие с различными АГ, отвечает за вторичный иммунный ответ, представляет АГ иммунологической памяти и является основным участником всех событий, происходящих с АГ. Эти свойства лежат в основе диагностики инфекционных, неинфекционных АГ, аутоантигенов. IgG обезвреживают АГ путем его корпускуляризации (преципитации, осаждения, агглютинации). Иммуноглобулины класса G определяют самые высокоспецифические эффекторные реакции нейтрализации и элиминации причинных АГ в составе иммунных комплексов, опосредуют активность реакций фагоцитоза нейтрофилов и макрофагов, обеспечивают активацию системы комплемента, антитело-зависимую цитотоксичность, в виде мембран-ассоциированных рецепторов оказывают регуляторное влияние на активность иммунокомпетентных клеток в адаптивном иммунном ответе. Способствуют формированию иммунопатологических реакций отсроченного типа.

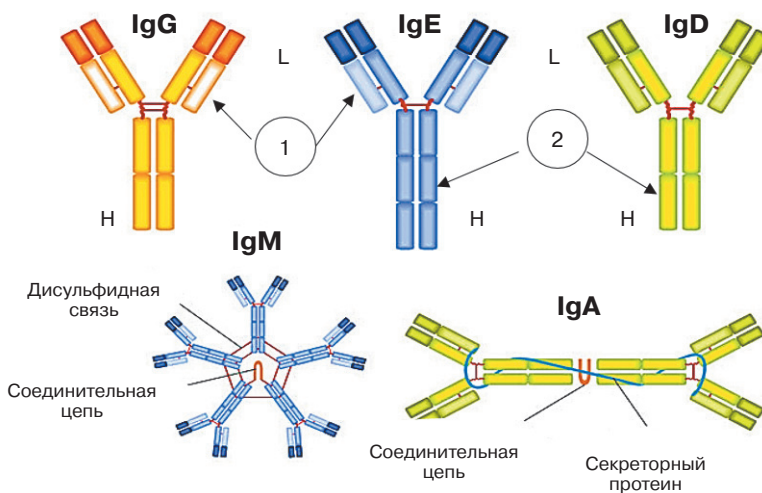


Рис. 2.3. Строение основных иммуноглобулинов: **IgG**, **IgA**, **IgM**, **IgD**, **IgE**:
1 — легкая (L) цепь; 2 — тяжелая (H) цепь

По сравнению с другими иммуноглобулинами IgG относительно термостойчив — выдерживает нагревание при 75 °С в течение 30 мин.

Благодаря особым размерам IgG в рецепторном взаимодействии является единственной фракцией иммуноглобулинов, способной к транслокации через плацентарный барьер. Обеспечивают передачу информации между матерью и плодом до рождения. Во время родов максимальное количество IgG разных специфичностей проходит через плаценту (с начала родовой деятельности) и попадает в кровотоки новорожденного. Новорожденные рождаются с концентрацией IgG, равной примерно материнской. Этот запас материнского IgG определяет гуморальный иммунитет младенцев после рождения. После рождения IgG, содержащийся в молозиве и молоке матери (совместно с sIgA), при кормлении попадает в желудочно-кишечный тракт младенца и посредством транзитоза в небольшом количестве поступает в кровотоки через слизистую кишечника. С учетом естественного катаболизма к трем месяцам жизни IgG остается немного, около 3–4 г/л, и это количество продолжает снижаться до полного его катаболизма к шести месяцам. В этот возрастной период количества IgA и IgM в крови младенцев представлены в следовых количествах собственного синтеза. Период жизни младенцев от четырех до шести месяцев в иммунологии считается периодом дисбалансов иммунной системы или периодом «физиологической гипогаммаглобулинемии», так как характеризуется низкими концентрациями циркулирующих АТ (IgG, IgM, IgA). Этот возрастной период в педиатрии и аллергологии получил название «открытого окна толерантности», то есть возможности индуцировать толерантность к пищевым антигенам у младенцев фактически в отсутствие IgG. Собственный синтез IgG у младенцев начинается с шести месяцев жизни, к 12 месяцам должен достигнуть нижней границы нормы около 6–7 г/л.

Активность синтеза IgG не только зависит от возраста, но также связана с полом, с сезоном года, географией проживания человека, а также с разнообразием и функциональным состоянием микробиоты тонкой кишки. В женской популяции концентрации циркулирующих IgG и активность синтеза изменяются с фазами менструального цикла и отражают влияние половых стероидов — эстрогенов и прогестерона. IgG составляют основную массу антител при вторичном иммунном ответе на причинные антигены, вызвавших ранее воспаление, а также на введенные вакцины. IgG сравнительно легко выходит в тканевые жидкости, где обеспечивает антибактериальную и антитоксическую защиту, информационные иммунорегуляторные воздействия на активность иммунокомпетентных клеток.

3.3.1. Субклассы IgG

Существует четыре изотипа или субкласса IgG: *IgG1*, *IgG2*, *IgG3*, *IgG4* (рис. 2.4).

В сыворотке крови человека относительная концентрация подклассов иммуноглобулина G изменяется в ряду *IgG1* (70 %) > *IgG2* (20 %) > *IgG3* (6 %) > *IgG4* (4 %).

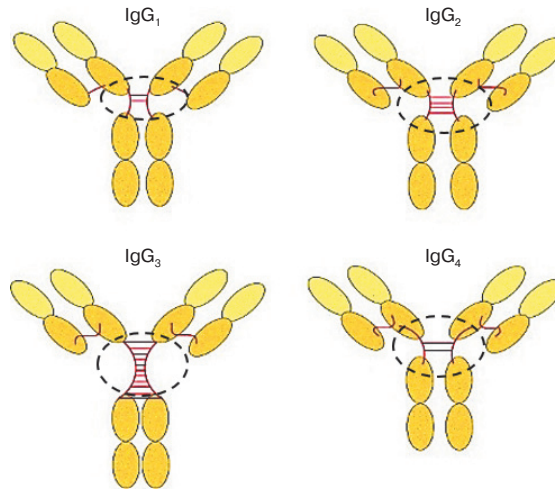


Рис. 2.4. Субклассы IgG

Наиболее существенные отличия в структуре изоформ IgG выявлены в переходном участке «тали» иммуноглобулина, гибко связывающих Fc-фрагмент с двумя Fab-фрагментами (рис. 2.4).

Эта так называемая «шарнирная область» позволяет белковым сегментам нативной молекулы IgG осуществлять независимое вращение относительно друг друга и обеспечивает молекуле антитела максимальное число степеней свободы, что определяет разные возможности связывания белков системы комплемента, элиминации АГ, иммунных комплексов, устойчивости молекулы к протеолизу ферментами, включая ферменты пищеварения (папаин, плазмин, трипсин, пепсин). Активация каскада белков системы комплемента по классическому пути инициируется с присоединения первого компонента системы C1q, которое и происходит в C₁2-доменом Fc-фрагмента молекулы IgG (рис. 2.4).

Имуноглобулины подкласса G3 отличаются от других подклассов наиболее протяженным шарнирным участком (в четыре раза больше, чем у IgG1). Шарнирная область IgG2 значительно короче. Она состоит из двух идентичных 12-членных пептидов, соединенных четырьмя дисульфидными мостиковыми связями. Это обуславливает более жесткую структуру молекулы. Шарнирная область IgG4, содержащая две дисульфидные связи, занимает промежуточное положение между IgG1 и IgG2. В целом гибкость и подвижность частей молекулы относительно друг друга у подклассов иммуноглобулина G снижается в ряду IgG3 > IgG1 > IgG4 > IgG2.

Таким образом, наиболее эффективными в запуске эффекторных механизмов иммунной защиты с участием каскада белков системы комплемента являются иммуноглобулины с изоформой G3. В порядке убывания в ряду находятся IgG3 > IgG1 > IgG2. Иммуноглобулины изоформы G4 не связываются с C1q,

по-видимому, за счет стерических затруднений, в итоге не способны активировать каскад белков комплемента по классическому пути. IgG4 активирует белки системы комплемента по альтернативному пути, обладает меньшей опсонизирующей активностью в отношении первичных АГ, способностью к активации реакций фагоцитоза, антителозависимой цитотоксичности. Антитела изотипа IgG4 в количественном отношении представляют собой наименьшую часть иммуноглобулина G, составляя около 4% от суммарного его количества в сыворотке крови взрослых людей. У детей синтез IgG4 начинается на 2–4-м месяце жизни и к 5-летнему возрасту синтез IgG4 приближается к таковому у взрослого человека. Антирезусные АТ у человека представлены именно IgG4. С функциями IgG4 связывают блокирующее конкурентное взаимодействие с неинфекционными АГ в реакциях гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ, реакции аллергии I типа), развивающиеся на фоне лечения специфическими аллергенами (АСИТ).

Синтез IgG1 приближается к нормам взрослого человека к 7–8-летнему возрасту, IgG3 — к 10- и IgG2 — к 12-летнему возрасту. Дефицит синтезов иммуноглобулинов IgG2 и IgG4 в первые годы жизни у детей связывают с частотой развития пневмоний и менингитов.

Общая концентрация IgG в крови у взрослого человека составляет 8,0–16,0 г/л. Относительная концентрация изотипов IgG колеблется в следующих пределах: IgG1 (4,9–11,4 г/л), далее IgG2 (1,5–6,4 г/л), IgG3 (0,2–1,1 г/л) и меньше всего IgG4 (0,08–1,4 г/л). Через плацентарный барьер легко транспортируются IgG1, IgG3, IgG4, в то время как для IgG2 транспорт через плаценту ограничен.

Период полураспада после инициации синтеза IgG1 и IgG2 длится 23 дня, для IgG4 — 21–23 дня, для IgG3 — 7 дней. Полный катаболизм IgG составляет от трех до шести месяцев.

Таким образом, у каждого из изотипов IgG имеются не только особенности строения, но и разные функции по отношению к основным функциям и задачам иммунной системы, эффектам элиминации АГ, участия в реакциях врожденного и адаптивного иммунных ответов.

3.4. Иммуноглобулины классов М (IgM), А (IgA), D (IgD), Е (IgE)

Кратко представим основные свойства иммуноглобулинов классов М, А, D, Е.

IgM циркулирует в крови, составляя 5–10% всех антител. Молекулярная масса — 950 кДа, функционально пентавалентен. IgM синтезируется первым В-лимфоцитами после инициации воспаления или вакцинации. IgM характеризуются самой высокой способностью к активации белков системы комплемента по классическому пути, а также к преципитации, агглютинации АГ, опсонизации грамположительных бактерий, активизации реакций фагоцитоза.

IgM не участвует в аллергических реакциях, не проходит через плаценту. В мономерной форме IgM входит в состав антиген-распознающего рецептора В-лимфоцитов. К классу IgM относят антитела групп крови человека — А, В, О. Сывороточная концентрация IgM у взрослых составляет 0,56–2,5 г/л.

IgA существует в двух формах — *сывороточной* и *секреторной*. Эти формы IgA существенно отличаются между собой.

Сывороточный IgA имеет молекулярную массу 170 кДа, в основном мономер (IgA₁), реже имеет димерную форму (IgA₁ или IgA₂). Сывороточный IgA не обладает способностью преципитировать растворимые антигены. Активирует белки системы комплемента по альтернативному пути, принимает участие в реакции нейтрализации токсинов. Связывается на нейтрофилах, моноцитах, макрофагах (клетках Купфера), дендритных клетках, эозинофилах и эпителии кишечника со своим специфическим рецептором Fcα-R, опосредует высвобождение цитокинов, участвует в реакциях фагоцитоза, цитолиза. Входит в состав фенотипического маркера памяти В-лимфоцитов (IgD⁺IgM⁺IgG⁺IgA⁺CD27⁺). IgA не проникает через плаценту, зато составляет основной пул иммуноглобулинов в молозиве и материнском молоке. При условии естественного вскармливания обеспечивает пассивную иммунную защиту и формирование мукозального иммунитета слизистых, заселение и функционирование микробиоты у младенцев.

Синтезируется в костном мозге (IgA₁), селезенке, лимфатических узлах, в слизистых оболочках (IgA₂) и поступает в секреторные органы: слюну, слезную жидкость, бронхиальный секрет, молозиво, в кишечник. Значение сывороточного IgA (0,7–3,0 г/л) в современных интерпретациях отражает активность иммунных ответов в мукозальных зонах слизистых. Часто повышение циркулирующего сывороточного IgA связано с процессами воспаления в желудочно-кишечном тракте (холестазы, гепатита, цирроза печени, язвенного колита), а также в дыхательной системе. Снижение значений сывороточного IgA связано с врожденными признаками атопии, развитием аутоиммунных заболеваний, болезни Крона, первичных ИДС.

Секреторный **IgA** (sIgA) имеет несколько отличий. Состоит чаще из двух (реже трех) мономерных молекул, объединенных в одну структуру J-цепью и секреторным компонентом (s), молекулярная масса — около 380 кДа. Концентрации sIgA варьируются в разных зонах слизистых, суточный синтез в секретах у взрослых составляет примерно 5–8 г/сутки. Синтезируется плазматическими клетками в собственно пластинки слизистых (ламина проприа). Секреторный компонент (s) представляет собой часть транспортного рецептора pIgR, посредством которого проходит основной транзитоз полимерных иммуноглобулинов IgA с АГ. Еще одна функция секреторного компонента связана с обеспечением устойчивости IgA к воздействию протеазных ферментов и pH среды слизистых. Секреторный компонент экспрессирован на поверхности эпителиальных

клеток слизистых зон. Сборка sIgA связана с уровнем циркуляции свободных эстрогенов у женщин.

Среди основных функций sIgA, относящихся к пищеварению, следует выделить: контроль проницаемости для слизистых, включая весь кишечный мукозальный барьер, нейтрализацию энтеротоксинов, вирусов, регуляцию контактов микробиоты с эпителием кишечника. Образует сети совместно с муцином в слизистом слое кишечника для локализации и комфортного пребывания микробиоты, опосредует контроль симбиотических колоний. sIgA взаимодействует с М-клетками кишечника и осуществляет контроль транспорта ПАГ через М-клетки в лимфатическое и кровеносное русло. Кроме того, димеры sIgA могут принимать участие в элиминации ПАГ, которые проникают из просвета в стенку кишечника из-за ферментативной недостаточности. Таким образом, этот иммуноглобулин активно участвует в процессе пищеварения и обеспечении толерантности как к пищевым АГ, так и микробиоте.

IgD (молекулярная масса 175 кДа) составляет менее одного процента фракции иммуноглобулинов плазмы, находится на мембране в составе антиген-специфического рецептора В-лимфоцитов. С участием этого рецептора В-лимфоциты распознают АГ, определяя свое участие в адаптивном иммунном ответе. Отметим, что функции IgD не выяснены в полной мере.

IgE (молекулярная масса 190 кДа) термолабилен, прочно связывается с клетками тканей, с тканевыми базофилами, принимает участие в реакции гиперчувствительности немедленного типа. IgE играет защитную роль при гельминтозах и протозойных болезнях, способствует усилению фагоцитарной активности макрофагов и эозинофилов. Антитела IgE лабильны к температуре 70 °С. Активность IgE-антител нарушается при изменении рН среды, электролитов и др. Сывороточные концентрации IgE у взрослых представлены очень низкими значениями (40–100 КЕ/л), однако при развитии иммунных ответов на гельминты, а также неинфекционные аллергены прирост концентрации может достигать более 5000 КЕ/л.

Каждый из классов АГ имеет особенности строения, взаимодействия со специфическими рецепторами, с белками комплемента, наделен собственными функциями в эффекторных реакциях, направленных на элиминацию АГ, и функциями иммунорегуляции в иммунном ответе.

§4. Иммунный ответ

Феномен иммунного ответа (ИО) лежит в основе базисного понятия иммунологии — иммунитета (лат. *immunitas*) как способа защиты организма от действия различных веществ и биологических структур, вызывающих патологические изменения или деструкцию его клеток и тканей. Целью иммунитета является

поддержание гомеостаза — способности организма сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия системы. Иммунная система (ИС) функционирует как информационный саморегулирующийся механизм с программой узнавания «своего», формирующийся на этапе внутриутробного развития. При этом в ИС заложены возможности распознавания «чужого» — отличного от «своего» на иммунологическом языке, с последующим принятием специального решения ответа на это «чужое» и формированием *иммунологической памяти* в отношении этого «чужого». Целью наличия у ИС механизмов распознавания «своих» и «чужих» биологических структур и формирования иммунологической памяти является расширение набора вариантов иммунных ответов (ИО), потенциально необходимых для выживания данного вида организмов в продолжающейся эволюции. Важно помнить, что ИС с ее структурами является продуктом эволюционных генетических преобразований: от простейших до человека. При этом гомеостаз человека (здоровье) определяется иерархией взаимоотношений иммунной, нервной, эндокринной систем с системой микробиоты.

Иммунный ответ (ИО) — сложная многокомпонентная кооперативная реакция ИС организма, индуцированная АГ, распознанным ИС с символом «чужеродный», и направленная на его элиминацию (выведение) из организма. Иными словами, ИО — это процесс взаимодействия элементов ИС, который индуцируется АГ и приводит к образованию эффекторных клеток и молекул, уничтожающих данный АГ.

В зависимости от характера контакта с АГ различают первичный иммунный ответ или вторичный иммунный ответ, который формируется, если имеется иммунологическая память (клетки памяти, несущие специфические рецепторы к конкретному АГ).

4.1. Первичный иммунный ответ

Первичный иммунный ответ развивается после первого контакта с АГ.

Первичный ИО формируется в несколько этапов и начинается с появления АГ на территории пограничного иммунологического контроля. Эта территория охраняется структурами врожденного иммунитета, включая дендритные клетки (ДК) или клетки с аналогичной функцией умения поглощать АГ, разбирать молекулу АГ, комплексовать его эпитопы на структурные особые рецепторы и в таком комплексе выносить его на мембрану для презентации и запуска ИО.

Роль таких АПК выполняют дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты и активированные эпителиальные клетки. АПК первыми сталкиваются с АГ и эндоцитируют или фагоцитируют (макрофаги) его, далее происходят разборка АГ, выделение его эпитопа и загрузка выделенного эпитопа на специальные

молекулы — рецепторы HLA I или HLA II. Эта комплексахция является обязательной для доступности представления эпитопа АГ на поверхности АПК. Важно, что комплексахция с HLA I происходит с эндоантигенами (включая АГ микробного, вирусного происхождения), а с HLA II — с экзоантигенами.

Представленный эпитоп АГ совместно с HLA I или HLA II сопровождается высвобождением цитокинов АПК для активации наивных Т- ($CD4^+$, $CD8^+$) и В-лимфоцитов, чтобы активировать их на распознавание представленного АГ. Т- и В-лимфоциты имеют антиген-распознающие рецепторы (BCR и TCR). Как уже было сказано выше, происходит распознавание «своего» и «чужого», или «двойное распознавание». Т- и В-лимфоциты распознают рецепторами TCR и BCR эпитоп АГ и одновременно «исследуют» молекулу HLA I или HLA II рецепторами-лигандами. Для Т-лимфоцитов (хелперов) это следующее распознавание: корецептор $CD4^+$ — корецептор $CD19^+/CD21^+/CD81^+$ — HLA II.

В процессе презентации, распознавания и активации клонов Т- и В-лимфоцитов участвуют дополнительные сигналы цитокинов, костимулирующих и адгезивных молекул. Это сложный процесс, который растягивается до 72 (96) часов до этапа пролиферации лимфоцитов, наделенных информацией от АГ, до конечной дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, наделенных специфическими рецепторами и эффекторными функциями по отношению к данному АГ.

Модели ИО генетически запрограммированы. Все структуры ИС являются продуктами генов иммунного ответа, длительность от начала до формирования клеток памяти составляет 28 дней. Заканчивается любой ИО полной или неполной («нестерильной» для ряда антигенов, допустим, вирусов) элиминацией АГ из организма и формированием специфических клеток памяти к данному АГ.

В целом для динамики первичного ИО характерны: наличие латентного периода (2–3 дня после первого контакта с антигеном), это же время для презентации и распознавания АГ, описанного выше. При поступлении в организм АГ вначале синтезируются IgM (антитела выявляются через 2–3 суток). С появлением клеток-эффекторов В-лимфоцитов, несущих специфические рецепторы к АГ (с 5–7-го дня), стартует синтез специфических АТ — IgG (пик синтеза приходится на 10–14–21-е сутки, причем эти антитела могут сохраняться в низком титре в течение всей жизни). Отмечается также небольшое увеличение уровней IgA, IgE и IgD. Образуются комплексы «антиген — антитело» (АГ-АТ).

В свою очередь, появление Т-лимфоцитов-эффекторов, несущих специфический рецептор для данного АГ, формирует клеточные реакции цитотоксичности, привлечения других клеток — эффекторов в очаг воспаления. Первичный иммунный ответ «затихает» через 2–3 недели после стимуляции антигеном. Регуляция и торможение/окончание адаптивного ИО — сложный процесс. Адекватный ИО должен обеспечить: 1) полноценную элиминацию причинного АГ и формирование иммунологической памяти, 2) контроль за реакциями гиперактивации на случай сформированных перекрестно реагирующих АТ

(IgG), цитотоксичности клеток-эффекторов по отношению к собственным белкам, а также блокировать возможные аллергические и аутоиммунные реакции. Специфические АТ (IgG) циркулируют, как правило, до их полного катаболизма (3–6 месяцев).

Данная регуляция осуществляется специальными лимфоцитами — $nTreg$ и $iTreg$ (натуральными и индуцированными регуляторными/супрессорными лимфоцитами), которые высвобождают цитокины-супрессоры (TGF β , IL-10, IL-35). Дополнительно регулируется гормонами (нейроэндокринные механизмы), контролем со стороны печени, микробиоты, генетическим контролем. Торможение ИО достигает максимума к началу четвертой недели со сформированной иммунологической памятью. В зависимости от особенностей причинного АГ она может быть представлена четырьмя типами клеток памяти: центральными и эффекторными Т-лимфоцитами памяти (CD45RO+) и В-лимфоцитами памяти (IgD⁻IgM⁺IgG⁺IgA⁺CD27⁺CD40⁺).

4.2. Вторичный иммунный ответ

Вторичный иммунный ответ развивается в случае появления повторного контакта с тем же АГ и имеет следующую особенность: стимуляция синтеза АТ и эффекторных Т-лимфоцитов наступает в течение первых суток. Клетки памяти быстро превращаются в эффекторные с высокой функциональной активностью. Плазматические клетки синтезируют IgG высокой специфичности (или аффинности). Общая схема развития специфического иммунного ответа представлена на рис. 2.5. Вторичный иммунный ответ — многоэтапный процесс с обязательной пролиферацией лимфоцитов, наделенных ранее

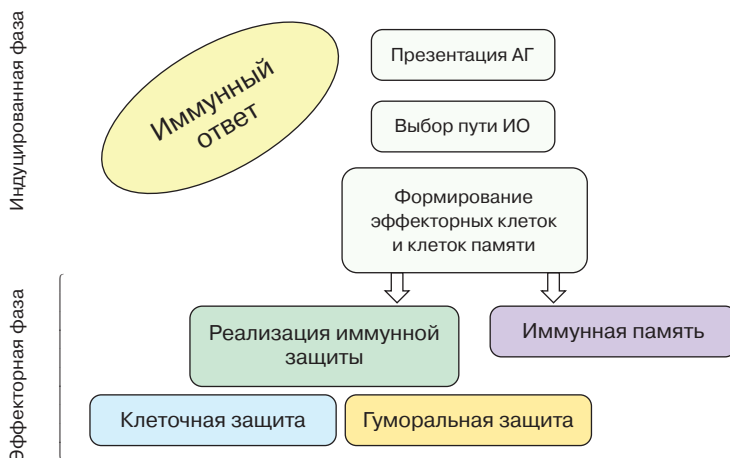


Рис. 2.5. Основные этапы развития иммунного ответа

специфическими TCR-рецепторами к АГ и синтезирующих цитокины, привлечением в очаг воспаления других эффекторных клеток иммунной системы.

Во вторичном ИО решаются следующие задачи:

- распознавание лимфоцитами антигена в нативном состоянии или представленного на поверхности модифицированных клеток (например зараженных вирусами);
- деструкция, дезактивация АГ и поврежденных клеток;
- элиминация (выведение) АГ и продуктов деструкции из организма;
- формирование иммунной памяти.

Вторичный иммунный ответ протекает, в принципе, так же, как первичный, но развивается быстрее и реализуется значительно эффективнее первичного.

Для упрощения понимания в иммунном ответе можно выделить индуцированную и эффекторную (продуктивную) фазы.

В индуцированной фазе происходит презентация антигена, т.е. передача информации об АГ от клеток врожденного иммунитета АПК-инициаторам адаптивного иммунитета — Т-лимфоцитам ($CD4^+$, $CD8^+$), В-лимфоцитам. Далее в зависимости от распознанных свойств АГ наивными Т-лимфоцитами индуцируются пролиферация, дифференцировка определенного типа Т-хелперов (Th1, Th2, Th17, Th9, Th22) и синтез цитокинов специфического типа.

Разворачивается эффекторная фаза работы клеток активированного клона по деактивации и элиминации АГ. Эта активность реализуется в форме клеточной или гуморальной иммунной защиты. В конце иммунного ответа благодаря включению регуляторных механизмов интенсивность иммунных реакций замедляется, что в результате приводит к их прекращению.

Дифференцировавшиеся в процессе иммунного ответа клетки памяти активируются только при повторных встречах с антигеном.

§5. Толерантность иммунной системы к пищевым антигенам

5.1. Типы иммунологической толерантности

Специфический иммунный ответ (ИО) иммунной системы на пАГ, проявляющийся в виде *реакции гиперчувствительности* определенного типа, является следствием отмены феномена *иммунологической толерантности* ИС к данному АГ [23, 24, 37].

Рассмотрим более подробно, что скрывается под понятием *толерантности* в иммунологии. Все люди постоянно подвергаются воздействию чужеродных белков, ежедневно взаимодействуют с огромным количеством АГ, особенно пищевых (пАГ), однако у большинства из них не наблюдается никаких

патологических реакций при взаимодействии с АГ окружающей среды или ПАГ. Исключение составляют индивидуумы, страдающие аллергией или различными формами *гиперчувствительности* к пище. Краеугольным камнем, лежащим в основе данных различий, является *толерантность* ИС конкретного организма к тем или иным АГ. С точки зрения базисной иммунологии термин «толерантность» (*tolerantia* — терпимость) означает отсутствие специфического адаптивного иммунного ответа (ИО на АГ). Выделяют несколько типов *толерантности* (рис. 2.6) [38, 39].

Иммунологическая толерантность характеризует свойство ИС предотвращать формирование аутоиммунных реакций и предупреждать развитие иммунного ответа против АГ окружающей среды или условно патогенных микроорганизмов.

Клиническая толерантность определяется как потеря ИС-реактивности к АГ; это постоянное иммунологическое состояние, при котором нечастое или повторяющееся воздействие АГ не приводит к развитию аллергической реакции немедленного типа. Например, у человека, имеющего толерантность к арахису, клинические симптомы не разовьются, несмотря на частоту и количество его потребления. Считается, что обычно *клиническая толерантность* зависит от *иммунологической*, однако в основе данных процессов могут лежать разные механизмы.

В основе *клинической толерантности* могут быть изменения со стороны как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, в то время как механизмы *иммунологической толерантности* подразумевают вовлечение только адаптивной

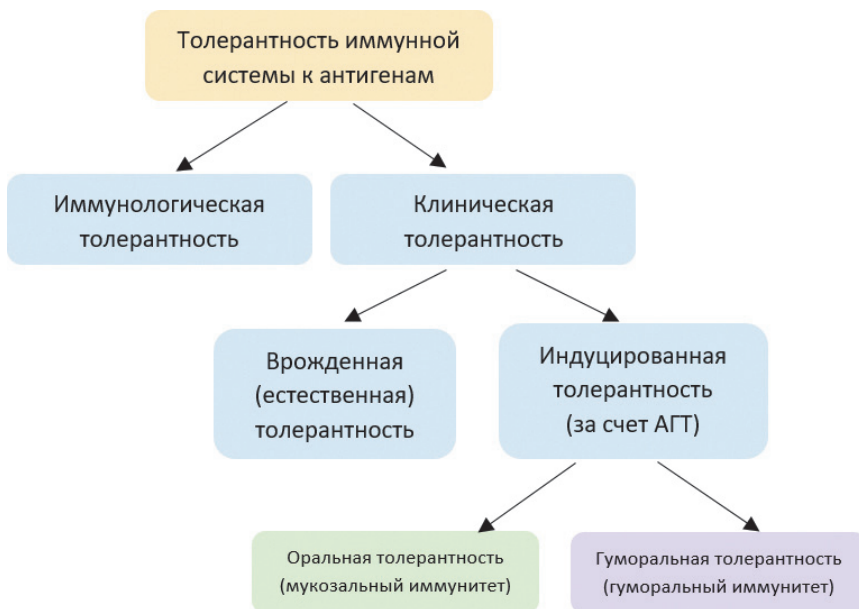


Рис. 2.6. Типы толерантности

иммунной системы [38]. Клиническая толерантность может быть *врожденной* и *индуцированной* (например вызванной аллерген-специфической иммунотерапией, АИТ или приемом биологических препаратов — иммунодепрессантов).

Врожденная толерантность закладывается внутриутробно при участии тимуса, распространяется на собственные белки человека (гормоны, ферменты, включая пищеварительные, рецепторы, белки тканей и органов).

Индукцированная толерантность формируется после рождения, не связана с тимусом, является относительной или временной. Толерантность к пАГ носит индуцированный характер. Один и тот же АГ может индуцировать *толерантность* или *гиперчувствительность* ИС в зависимости от его формы и свойств, места введения, условий презентации.

Оральную толерантность можно определить как индуцированную толерантность на пищевые АГ или антиген-специфическую супрессию клеточного и/или гуморального иммунного ответов после предшествующего воздействия пАГ пероральным путем [40]. Так, предварительное введение АГ в ЖКТ часто приводит к снижению реактивности к последующим местным или системным воздействиям того же АГ. В этом отношении применение термина «мукозальная (а не оральная) толерантность» предпочтительнее, поскольку более четко отражает значение мукозальной иммунной системы с участием микробиоты для данного процесса. Как следует из научных открытий последнего десятилетия, мукозальная толерантность с высокой вероятностью связана с энтеротипами и функциональными особенностями заселяющей кишечник микробиоты и генетическими программами ее микробиома [41, 42].

Гуморальную толерантность (рис. 2.6) авторы определяют как *индуцированную толерантность* к пАГ, пересекших путем *транслокации* (кишечной *транслокации*) кишечный барьер (КБ) и периодически находящихся в кровеносной или лимфатической системах организма.

5.2. Толерантность к пАГ в системе ЖКТ

Рассмотрим понятия *толерантности* применительно к пАГ, находящимся в лимфоидной ткани, ассоциированной с GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*), и возможные причины ее ослабления. Обычно используют термин «*пищевая толерантность*» и соответствующую аббревиатуру (ПТ). Мы будем в дальнейшем использовать аббревиатуру ТпАГ — *толерантность к пАГ*. Ежедневно через ЖКТ человека проходит огромный объем пАГ. Толерантность к пАГ (ТпАГ) формируется с раннего постнатального периода (новорожденности) совместно со становлением иммунной системы кишечника с непосредственным участием заселяющейся микробиоты (по данным 2019 г., первично микробиота заселяется уже внутриутробно примерно с 16–20-й недели) и ее генетическими программами — микробиомом.

Кишечник — это самый большой иммунный орган нашего организма, т. к. он содержит примерно 70 % всех иммуноглобулинов и порядка 10^{12} лимфоцитов в 1 кв. метре тонкой кишки и 10^6 лимфоцитов в грамме ткани. Это самый большой «интерфейс» между телом и АГ внешней среды. Слизистая оболочка кишечника имеет площадь поверхности более 300 м^2 .

Иммунная система кишечника содержит самый большой пул иммунокомпетентных клеток в человеческом организме (80 % Т- и В-клеток иммунной системы).

Первые ПАГ поступают из молока матери в кровоток младенца. После рождения слизистая оболочка ЖКТ ребенка с первых месяцев подвергается массивному воздействию самых разнообразных АГ. Самую важную роль в индукции ТпАГ играет естественное вскармливание.

С периода прикормов формируются самостоятельные реакции ИС ребенка на ПАГ. Формирование пищевой толерантности происходит с одновременным становлением индивидуальной микробиоты за счет олигосахаридов, макрофагов, sIgA грудного молока и процессов иммунопоза иммунокомпетентных клеток ребенка на территориях тонкой кишки и печени. В течение первых недель после рождения у ребенка формируются механизмы, способные на АГ специфические иммунные ответы в лимфоидной ткани, ассоциированной с пищеварительным трактом [24, 43]. Первичный иммунологический механизм защиты новорожденного ребенка обеспечивается секреторным sIgA и иммунокомпетентными клетками, поступающими вместе с молоком матери. Антигенспецифические sIgA связывают ПАГ, образуя комплексы, которые удерживаются GALT, затем они отправляются в печень и селезенку, где фагоцитируются макрофагами для безопасной элиминации [44]. Очевидно, GALT присуща двойственная функция иммунного ответа по отношению к различным ПАГ. С одной стороны, GALT обязана формировать эффективный ИО на поступление АГ в ЖКТ. С другой стороны, она должна оставаться невосприимчивой или «толерантной» к чрезвычайно разнообразному спектру ПАГ, которые способны проникать через ЖКТ и поступать в кровеносный поток.

Иными словами, все иммунокомпетентные клетки GALT должны действовать согласованно, чтобы ограничить воспалительные реакции на резидентные бактерии и пищевые белки, которые потенциально могут приводить к повреждению тканей, сохранять разнообразие дружественной микробиоты кишечника и одновременно распознавать и реагировать на патогены, которые могут вызывать повреждение тканей или болезни. Это состояние ИС позволяет нам вводить в ЖКТ широкий спектр ПАГ в качестве пищи, не наблюдая при этом проявления каких-либо патологических реакций. Толерантность к ПАГ в системе GALT носит индуцированный характер: это процесс активного подавления реакции иммунной системы в ответ на пероральное поступление ПАГ

в течение всей жизни, но закладывается она в раннем детстве. С началом признания значения раннего заселения, формирования разнообразия и адаптации микробиоты в кишечнике (которые составляют период в 1000 дней от первичного заселения до двух-трех лет жизни) следует сделать вывод, что процессы толерантности к АГ микробиоты, как и к пищевым АГ, совпадают и синхронизированы. Индуцируются именно синхронизированный контроль за проницаемостью кишечного эпителия, иммунорегуляторные механизмы распознавания данных микробных и пищевых АГ.

В отношении ПАГ такую индуцированную *иммунологическую толерантность* принято определять как состояние *системной неотвечаемости* ИС на парентеральную иммунизацию данным ПАГ, вызванную предварительным вскармливанием продуктом, содержащим данный ПАГ [39]. Именно индуцированная ТпАГ дает право называть *Homo sapiens* «всеядным» существом. Заметим, что ПАГ может быть не представлен ИС ребенка, но у последнего не возникает патологической реакции на совершенно незнакомые ПАГ. Так, например, народы Севера могут съесть апельсин или киви, креветку из Таиланда или кукурузу из Южной Америки, не проявляя при этом никаких видимых *аллергических* реакций. То же можно сказать и про представителей иных этносов, встречающихся по жизни с совершенно неизвестными продуктами питания. Объяснение *иммунологической толерантности* ИС в подобных ситуациях возможно только на основе гипотезы об эволюционном средстве ряда эпитопов ПАГ, принадлежащих различным продуктам [45, 46]. Формирование иммунологической толерантности к ПАГ (ТпАГ) в структуре GALT представляет собой комплексный активный иммунный процесс, происходящий в течение всей жизни и являющийся основным фактором гомеостаза человека. Поддержание ТпАГ зависит от особенностей генетики синтеза пищеварительных ферментов конкретного индивидуума, разнообразия и генетики «памяти» микробиоты (10^{14} «чужих» клеток), возраста человека при *первичной* встрече с ПАГ, от вида, критической дозы и частоты воздействия ПАГ, состояния иммунной системы кишечника, функционального состояния биопленки кишечника [47].

5.3. Пищевая дезадаптация

В последние десятилетия кардинально изменилась технология производства, хранения и обработки пищевых продуктов, получили широкое распространение химические добавки, БАДы, ГМ-продукты, возросла доступность продуктов из отдаленных географических регионов, исчезла сезонность потребления продуктов питания. Все эти факторы привели к существенному изменению антигенного разнообразия пищи. В данной ситуации временная или длительная потеря толерантности к ПАГ возникает вследствие конфликта между процессами пищеварения, эволюционно сформировавшимися и адаптированными

к локальным продуктам питания вследствие повышенной нагрузки на ИС организма «новых» ПАГ, сопровождающейся активацией эффекторных механизмов — цитотоксических, иммунокомплексных реакций и сенсibilизированных иммунокомпетентных клеток. Ситуацию, когда рацион питания не соответствует генетическим и иммуно-регуляторным механизмам контроля всех уровней системы пищеварения в обеспечении толерантности к современным ПАГ и разнообразию микробиоты, авторы определяют термином «пищевая дезадаптация» (ПД).

Состояние *пищевой дезадаптации* (ПД) может инициировать и поддерживать воспалительные процессы в организме, активируя эпигенетические механизмы регуляции генома, участвующие в развитии многофакторных неинфекционных заболеваний (аутизм, диабет, атеросклероз, болезнь Альцгеймера и т.д.).

Пищевая дезадаптация проявляется в виде функционального и микробиотического дисбаланса эпителиального барьера кишечника, увеличения кишечной проницаемости транзиторных нарушений механизмов иммунологической толерантности на уровне как мукозального, так и гуморального адаптивного иммунитета.

§ 6. Гиперчувствительность.

Реакции гиперчувствительности

По классическому определению, *гиперчувствительность* — это повышенная чувствительность организма к какому-либо веществу, обратная сторона *иммунологической толерантности*, проявляющая себя при наличии специфических высокоаффинных ИГ (IgE, IgG) или специфических рецепторов TCR на Т-эффекторных лимфоцитах [48].

В настоящее время классифицированы пять типов гиперчувствительности, направленных на элиминацию АГ разными путями и восстановление равновесия антигенной нагрузки. Впервые подобная классификация для четырех типов ГЧ была введена в работах [49, 50].

Тип I — гиперчувствительность немедленного типа, поддерживается специфическими IgE, как свободными в циркуляции, так и в форме мембраносвязанных рецепторов на эффекторных клетках. Реакции ГЧ (*тип I*) — это реакции соединения антигенов (аллергенов) со специфическими антителами (иммуноглобулинами) класса IgE, которые, в свою очередь, связываются с Fc ϵ R-рецепторами на мембранах тучных клеток и базофилов крови. Реакции антиген — специфическое антитело, АГ-cIgE, вызывают быстрый выброс вазоактивных и воспалительных медиаторов, синтезированных заранее (например гистамина, триптазы), а также медиаторов, синтезирующихся через 4–6 часов

de novo из липидов мембран (например лейкотриенов и простагландинов). В течение нескольких часов тучные клетки и базофилы способны высвобождать также провоспалительные цитокины (например $\text{TNF}\alpha$, интерлейкин-4, 5, 6, 8, 13 и прочие). Медиаторы расширяют сосуды, повышают проницаемость капилляров, вызывают гиперсекрецию желез, спазм гладких мышц и инфильтрацию тканей эозинофилами и другими эффекторными клетками. Заболевания, связанные с гиперчувствительностью *Tun I*, — аллергические риниты, конъюнктивиты, атопические дерматиты, аллергическая астма, системная анафилаксия, а также некоторые случаи крапивницы, желудочно-кишечные реакции на пищу [37]. Большинство реакций на пищевые АГ, включая перекрестные пищевые реакции, формируются по этому типу ГЧ.

Tun II — цитотоксический, или гиперчувствительность отсроченного типа. Поддерживается специфическими высокоаффинными IgG1 , IgG2 , IgG3 и специфическими низкоаффинными IgM при участии белков системы комплемента. Реакции ГЧ *Tun II* — это цитотоксические реакции, происходящие, когда антитело (IgG и IgM) реагирует с АГ компонентом клетки, или АГ, или гаптеном на поверхности клетки. В результате классической реакции ГЧ *Tun II* на мембране клеток-мишеней образуются комплексы $\text{АГ} + \text{IgG 1, 2, 3}$ (или IgM), которые способны активировать сборку белков комплемента с C1q последовательно до C5-9 (C5-9 — мембраноатакующий комплекс, который и способен в мембране клетки сделать пору-«дырку»), за которым следует лизис АГ (или клетки-мишени, чаще всего это клетки крови). Такая антителозависимая клеточно опосредованная цитотоксичность (АЗКЦТ) обычно включает активацию комплемента и может вызывать опсонизацию путем покрытия клеток антителами. Реакция развивается посредством активации компонентов комплемента от C3 (с последующим фагоцитозом клеток) или через активацию полного каскада комплемента с последующим цитолизом или повреждением ткани.

Второй вариант ГЧ *Tun II* — когда реакция АГ-АГ (IgG) может активировать цитолиз клеток-мишеней, таких как реакции АЗКЦТ, с привлечением макрофагов или натуральных киллеров, экспрессирующих CD16^+ или $\text{CD32}^+/\text{CD64}^+$ (специфические рецепторы $\text{Fc}\gamma\text{-R}$ для IgG).

С участием ГЧ *Tun II* могут формироваться реакции на лекарства, которые представляют неполноценные антигены (гаптены) и в норме не должны вызывать ИО. Но, как гаптены, некоторые из них могут ковалентно связываться с белками плазмы. Образованный конъюгат способен стимулировать синтез специфических IgG к лекарству. Лекарственные препараты белкового и полипептидного строения могут стимулировать выработку специфических антител IgG прямым иммунологическим путем. Известны примеры формирования подобных реакций на пищевые АГ, представляющие остатки неферментативного гликозилирования. Диагностика ПН у ряда компаний построена на основании реакций ГЧ *Tun II* (как АЗЦТ с участием IgG).

Заболевания, связанные с гиперчувствительностью Тип II, — гемолитические анемии, лекарственные лейкопении, тромбоцитопеническая пурпура, миастения, гломерулонефрит.

Тип III — иммунокомплексный тип ГЧ, или гиперчувствительность отсроченного типа. Поддерживается специфическими высокоаффинными IgG 1, IgG 2, IgG 3, реже IgM и IgA, образующими циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) с включением компонентов комплемента C1q, C3b: IgG_n + АГ + C1q; IgG_n + АГ + C3b; IgM + АГ + C1q. Иммунные комплексы по размеру и составу могут быть крупномолекулярными, средномолекулярными или мелкомолекулярными, а также условно-патогенными или условно-непатогенными.

Крупные ИК образуются в ситуации избытка молекул АГ (IgG) и C3b-компонента комплемента. Они способны более легко элиминироваться за счет фиксирования на рецепторах FcγR к IgG (CD32+, CD64+, таких много на макрофагах, клетках Купфера, нейтрофилах) и рецепторах к C3b (CR1), экспрессированных на эритроцитах (которые способны утилизировать такие ИК) как в печени, так и в селезенке. Имеют характеристики «условно-непатогенных». Данная характеристика связана с возможностями их элиминации. Если функция элиминации организма начинает давать сбои, то, как следствие, крупные ИК могут накапливаться в мелких сосудах и запускать иммунное воспаление, приобретая характеристики «патогенных». Мелкие ИК образуются в составе избытка АГ. Могут быть образованы иммуноглобулинами как IgM, так и IgG, а также компонентами комплемента C3b и C1q. При небольшом избытке АГ иммунные комплексы (ИК) становятся более растворимыми и могут вызывать системные реакции, откладываясь во многих тканях. Имеют характеристики «условно-патогенных» за счет способности к активной циркуляции и более сложной элиминации по сравнению с крупными ЦИК.

Среднемолекулярные ИК имеют характеристики «условно-патогенных», за счет способности к рециркуляции и накоплению в циркуляторном русле и тканях в связи с неэффективной элиминацией.

Если создаются условия неэффективной элиминации ИК, они вызывают повреждение разных клеток, в частности эндотелия сосудов, клеток тканей и органов, реакции ГЧ (*тип III*) или иммунокомплексные реакции, связанные с отложением растворимых циркулирующих иммунных комплексов в сосудах и различных тканях. Отложение комплексов способствует развитию очагового воспаления эндотелия или эпителия. Иммунные комплексы активируют белки системы комплемента, способствуют накоплению избытка активных компонентов комплемента. Роль пусковых факторов воспаления в данном случае выполняют малые фрагменты компонентов комплемента C3a и C5a, образующиеся при активации комплемента. C3a и C5a являются анафилоксинами, вызывают повышение проницаемости сосудов, миграцию к месту отложения

ИК нейтрофилов, моноцитов, базофилов, вызывая их активацию. Активированные фагоциты секретируют провоспалительные цитокины (IL-1, TNF α , IL-8 и др.), а также высвобождают катионные белки, ферменты, активные молекулы кислорода, что обуславливает развитие полномасштабной воспалительной реакции. Повреждение клеток может быть вызвано также активацией всех белков системы комплемента и формированием мембраноатакующего комплекса с лизисом клеток мишеней воспаления.

Определенный избыток антител (IgG) или недостаточность системы комплемента способствуют переходу ЦИК в нерастворимое состояние (связывание комплемента способствует сохранению комплексов в растворимой фазе). Нерастворимые иммунные комплексы чаще всего откладываются на базальных мембранах, а также на эндотелиальных клетках сосудов, что связано также с наличием на их поверхности Fc-рецепторов (Fc γ R). Заболевания, связанные с гиперчувствительностью Тип III, — сахарный диабет, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, сывороточная лекарственная болезнь, системная красная волчанка, псориаз и др.

Реакция на пАГ с участием данного типа описана в патогенезе заболеваний кишечника.

Тип IV — клеточно опосредованный, гиперчувствительность замедленного типа. Реализуется через взаимодействие АГ со специфическим TCR на Т-лимфоцитах, последующее высвобождение провоспалительных цитокинов IFN γ , активацию макрофагов-эффекторов, TNF β и др. Цитокины, выделяемые Т-лимфоцитами, не только активируют движение клеток в очаг воспаления (макрофагов, нейтрофилов, цитотоксических лимфоцитов), но и запускают необратимые процессы разрушения клеток, сосудов, способствуя последующему ремоделированию тканей (фиброзу, грануломатозу, ангиогенезу). В данном типе (ГЧ Тип IV) АТ не участвуют.

Заболевания, связанные с гиперчувствительностью Тип IV, — контактные дерматиты (опосредованные лекарствами, химическими красителями, металлами, латексом), грануломатозные осложнения при хронических инфекциях и инвазиях (туберкулезе, микозе) и реакции на импланты, отторжение аллотрансплантатов, энцефаломиелит и др. [37].

Реакции на пАГ с участием данного типа ГЧ не описаны. Однако участие в патогенезе заболеваний, развивающихся по данному типу ГЧ, развитие реакций на пАГ, вполне вероятно.

Тип V — рецептор-опосредованный, гиперчувствительность отсроченного типа. Является частью II типа с выделением аутоантител класса IgG 1, 3, 4 против своих рецепторов и белков собственных тканей.

Необходимо отличать понятие гиперчувствительности (ГЧ) как состояния организма и иммунной системы от реакций гиперчувствительности (РГЧ),

проявляющихся в виде определенных взаимодействий элементов ИС с АГ. При этом *реакции гиперчувствительности* реализуются в форме адаптивного (специфического) иммунного ответа именно вследствие состояния ГЧ. В качестве примера можно привести реакцию «антиген — антитело» или цитотоксические реакции и т. д.

§7. Кишечный барьер. Проницаемость для АГ. Трансцитоз

7.1. Кишечный барьер, его роль в физиологии пищеварения

Барьер желудочно-кишечного тракта (*кишечный барьер, интестинальный барьер*) представляет собой сложную многоуровневую морфофункциональную систему, препятствующую поступлению генетически чужеродных субстанций (антигенов) во внутреннюю среду организма [51]. КБ состоит из клеток слизистой оболочки кишечника, пристеночной микробиоты, слизи и мукозальной иммунной системы, представленной иммунокомпетентными клетками и активными молекулами (рис. 2.7). Полупроницаемая структура КБ позволяет абсорбировать необходимые питательные вещества и элементы иммунной системы, в то же время ограничивая поступление патогенных молекул и бактерий. И структурные и молекулярные компоненты КБ действуют совместно для выполнения этой сложной, но важной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Слизистый слой образует ситоподобную структуру, покрывающую кишечный эпителий. Антимикробные пептиды (АМР) секретируются многочисленными иммунокомпетентными клетками и микробиотой, а также sIgA (секретируются местно В-лимфоцитами) и пребывают в слое муцина (производимого эпителиальными клетками) в качестве сетевого барьера для контроля взаимодействия микробиоты и клеток эпителия, контроля межклеточных контактов и проницаемости, а также определяют благоприятную зону питания и секреторной активности микробиоты.

Эпителиальные клетки кишечника (МЭК) образуют непрерывный монослой и плотно связаны друг с другом соединительными комплексами (адгезивными молекулами). Плотные соединения (TJs) расположены на апикальной стороне клеток и регулируют транспорт малых молекул и ионов. Адгезивные соединения (AJs) и десмосомы обеспечивают связи между клетками и адгезией и помогают поддерживать целостность кишечного барьера. В лимфатических фолликулах собственной пластинки *lamina propria* присутствуют В-лимфоциты, фолликулярные дендритные клетки, фолликулярные Т-лимфоциты, и в этих зонах происходит основной синтез секреторных IgA и IgG. В субэпителиальных

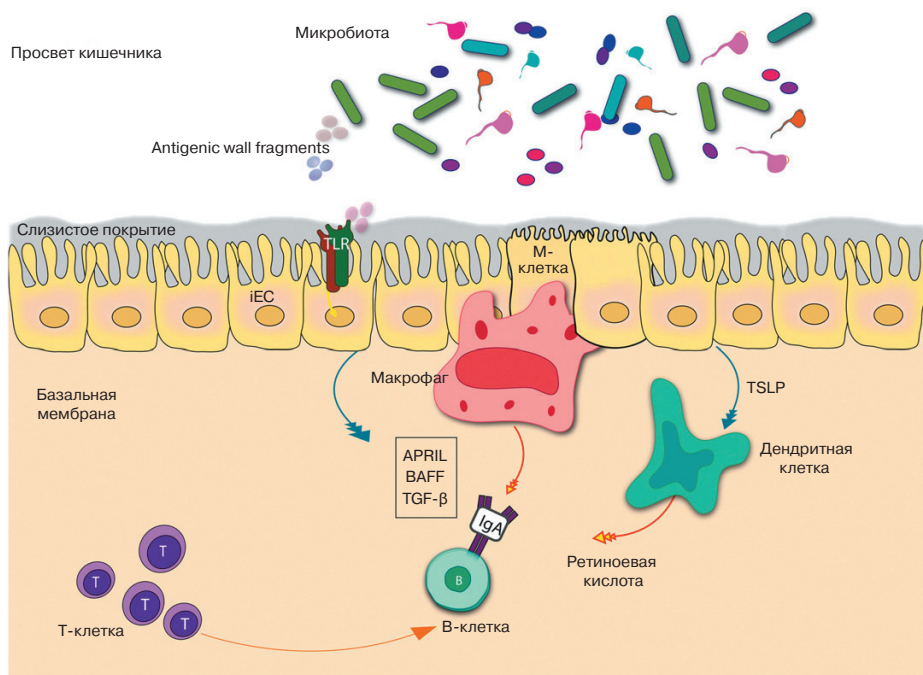


Рис. 2.7. Схематическое изображение основных компонентов кишечного барьера (адаптировано из работы *Jerry M. Wells et al. Epithelial crosstalk at the microbiota–mucosal interface, PNAS, March 15, 2011, 108, pp. 4607–4614*)

зонах *lamina propria* находятся миелоидные и плазмоцитоидные ДК, макрофаги, нейтрофилы, врожденные лимфоидные клетки — ILC. В экстрафолликулярных областях представлены основные Т-лимфоциты (CD4⁺, CD8⁺, регуляторные Т-лимфоциты — CD4⁺CD25⁺ FoxP3), макрофаги и ДК.

Анатомически интестинальный барьер представлен эпителиальными клетками, расположенными на собственной пластинке слизистой оболочки кишечника. В собственной пластинке находятся кровеносные и лимфатические сосуды, располагаются пейеровы бляшки, одиночные лимфатические фолликулы, дендритные клетки, имеющие фибробластическое происхождение. Кишечный эпителий образован одним слоем столбчатых эпителиальных клеток, которые соединены плотными контактами в области апикального полюса, и препятствует пассивной диффузии макромолекул. Структура кишечного эпителия ограничивает поступление АГ из просвета кишечника, препятствует диффузии иммуноглобулинов в просвет кишечника и создает надежный физический барьер для чужеродных субстанций [51]. Слизистая кишечника покрыта биопленкой (бактериальный гликокаликс), внутри которой имеется экзополисахаридный матрикс микробного происхождения и муцин бокаловидных клеток слизистой оболочки. Внутри этой биопленки устойчивость бактерий к воздействию неблагоприятных факторов в сотни раз выше

по сравнению с неиммобилизованными клетками благодаря определенному составу слизи. Слизь обеспечивает барьерную функцию слизистой оболочки. В современном понимании слизь — это вязкоупругий секрет, основным структурным и функциональным компонентом которого является особый подкласс гликопротеинов — муцинов. Слизь образует непрерывный неперемешиваемый слой, толщина которого сильно варьируется в зависимости от отдела кишечника и состояния организма. Установлено, что связанные с муцинами секроторные иммуноглобулины IgA противостоят бактериальной адгезии, а также, благодаря способности связывать белки с образованием комплексов, снижают скорость всасывания пищевых нутриентов [52]. Мембраны клеток слизистой оболочки ЖКТ служат естественным защитным барьером, обеспечивающим сохранность чувствительных тканевых клеток, что позволяет сохранить хрупкую гомеодинамическую внутреннюю среду организма, подвергающуюся агрессивному воздействию чужеродных факторов. Структурные элементы мембран слизистой отвечают за выполнение различных задач, связанных с необходимостью поддержания барьерной функции, включающей физическую, химическую, а также иммунную защиту внутренней среды организма [53]. Иммунная функция, осуществляемая КБ, служит важнейшим элементом обороны: опасные для организма вещества, поступающие из внешней среды с пищей и водой, обезвреживаются на этом первом, главном уровне. При преодолении этого защитного барьера патогенные микробы (в том числе вирусы) могут вызывать различные патологии [54]. По различным оценкам, 80 % всего количества иммунных клеток локализуются в течение своего жизненного цикла именно в ЖКТ. Лимфатическая система, ассоциированная с кишечником, представляет собой функционально и структурно подчиненную часть общей лимфатической системы, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT). Имунокомпетентные клетки, развивающиеся и получившие информацию в GALT, транспортируются по лимфатическим протокам, затем попадают в систему кровообращения, обеспечивающую их доставку в другие подсистемы MALT, связанные с дыхательным или мочеполовым трактом, ткани которых также нуждаются в защите. Эта связь всех слизистых оболочек организма на уровне взаимодействия клеточных мембран рассматривается как важная биорегуляция, позволяющая поддерживать целостность функций ЖКТ и нормальное функционирование иммунной системы.

7.2. Проницаемость кишечного барьера. Трансцитоз

В основе *иммунодиетологии* лежит представление о патогенетической связи реакций, инициированных в организме пищевыми антигенами-иммуноантагонистами пАГ(i), проникающими в критических дозах из просвета кишечника в системный кровоток при различных состояниях кишечного барьера (КБ)

и развивающихся ответных реакциях иммунного контроля в целях обеспечения пищевой толерантности, восстановления динамического равновесия. ИС играет важную роль в регуляции системы пищеварения на всем протяжении ЖКТ.

Однако возможность подобной «антигенной инвазии» при нормальной «здоровой» стенке кишечного тракта диетологией и классическими теориями питания не рассматривалась. Исключением являлась патология, известная гастроэнтерологам как синдром «протекающей (негерметичной) кишки» или «раздраженного кишечника» (англ. *leaky gut syndrome*) — СРК [55]. В рамках устоявшихся классических представлений имело место два противоположных состояния КБ, один из которых — «здоровый», означающий, что «граница на замке» и АГ из ЖКТ не попадают во внутреннюю среду организма (рис. 2.8).

И другое крайнее состояние — стенки ЖКТ воспалены, имеет место «негерметичность КБ» или СРК и различные АГ, включая пАГ, проникают в кровь и лимфу, выступая в роли «триггеров» многочисленных патологических состояний организма (рис. 2.9).

Такое представление о статусе и функциональности КБ просуществовало до 80-х годов прошлого века, когда было установлено, что для некоторых диетических белков у здоровых взрослых происходит регулярное всасывание неразщепленного белка в кровь через эпителиальный слой КБ, при этом пищевые антигены пересекают КБ и циркулируют в незначительных количествах в крови в виде нативного белка или небольших иммунных комплексов, в основном содержащих антитела IgG. При этом степень поступления в кровь непереваренных белков может составлять от 2–3 % и выше [57, 58].

Появление остатков пищевых белков в крови доказано лабораторными методами контроля после приема пищи: в общем анализе крови — повышение

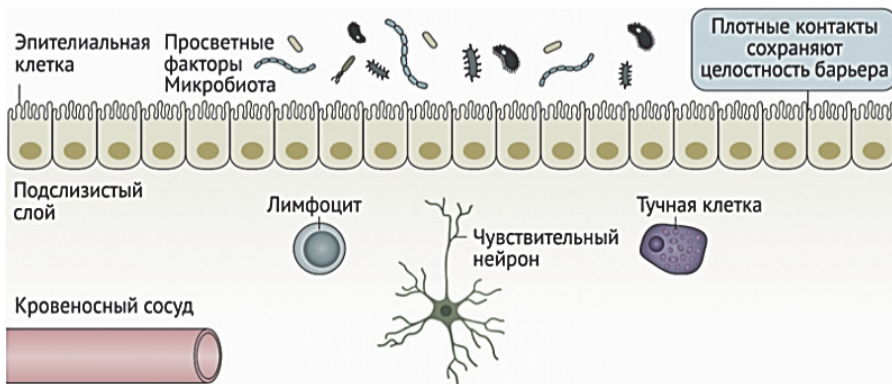


Рис. 2.8 Нормальный кишечник (интактный барьер, имеющий плотные контакты) предотвращает попадание различных АГ в подслизистый слой (адаптировано из работы [56])

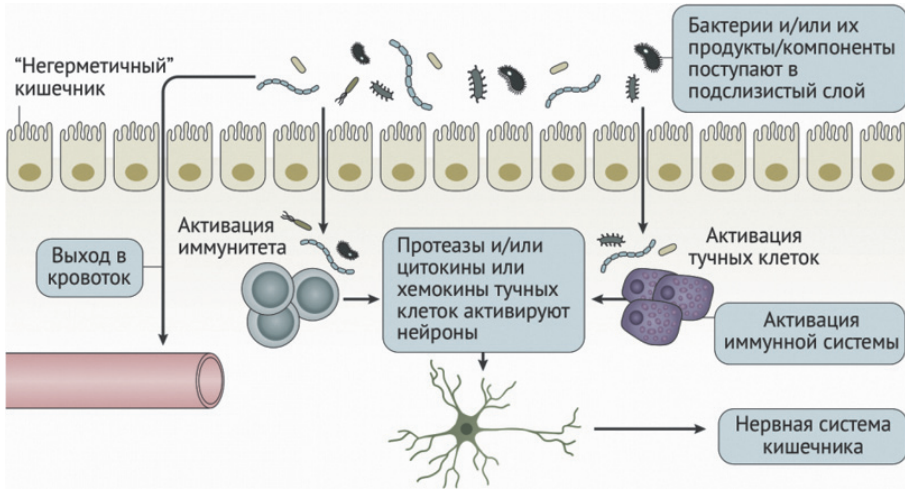


Рис. 2.9. Ситуация СРК: нарушение целостности плотных контактов КБ позволяет АГ проникать в подслизистую оболочку, где они активируют лимфоциты, дендритные, а также тучные клетки и лимфоциты, которые высвобождают протеазы, цитокины и хемокины, приводящие к воспалению и активации чувствительных нейронов. Также становится доступной сосудистая сеть, а именно портальная, печеночная и потенциально системная циркуляция (адаптировано из работы [56])

общего количества лейкоцитов и показателя СОЭ, а также повышенные значения показателей реакций фагоцитоза и концентрации циркулирующего IgA.

Данный феномен получил название «*транзитоз*» (лат. *trans* — сквозь, через и греч. *cytos* — клетка) по аналогии с известным процессом переноса макромолекул через мембрану клетки [59, 60]. К настоящему времени на основании результатов многочисленных исследований сформировался подход, согласно которому та или иная степень проницаемости КБ (*intestinal barrier*) или *кишечной проницаемости* для широкого спектра АГ, включая ПАГ, существует постоянно. При этом, следуя выводам авторов работы [61], можно условно выделить четыре возможных диапазона проницаемости КБ (рис. 2.10).

Пребывание организма в одном из возможных состояний проницаемости кишечного барьера может играть фундаментальную роль в вероятностном развитии различных патологических реакций организма [51, 62–75]. Проникновение АГ, в том числе ПАГ, через кишечный барьер может быть реализовано различными путями и описано различными механизмами, рассмотренными в работах [76, 77]. Базовыми путями проникновения ПАГ через КБ являются параклеточный (парацеллюлярный) (рис. 2.11) и трансклеточный (трансцеллюлярный) (рис. 2.12). Парацеллюлярный путь реализуется структурами, соединяющими соседние эпителиальные клетки кишечника, и ограничен плотными соединениями адгезивов и десмосомами.

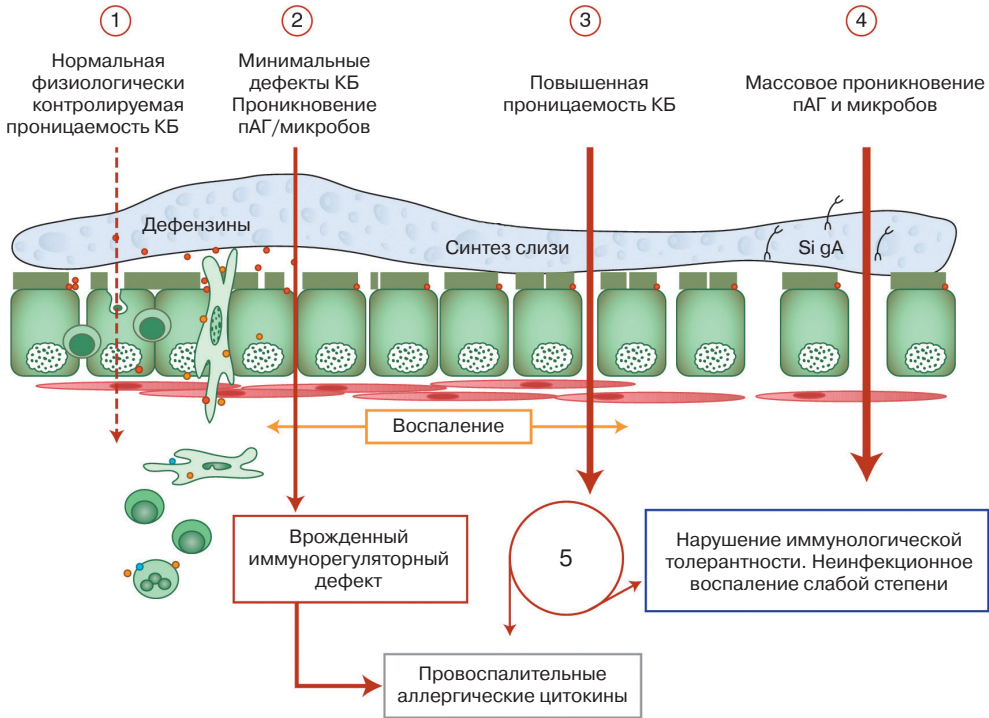


Рис. 2.10. Диапазоны проницаемости КБ: 1 — нормальная, физиологически контролируемая проницаемость КБ; 2 — минимальное повреждение барьера — проникновение антигенов пищи и микробов (врожденный или иммунорегуляторный дефект); 3 — увеличенная проницаемость; 4 — массовое проникновение антигенов пищи и микробов, приводящее к нарушению иммунологической толерантности и к неинфекционному воспалению различных видов: 1 — висцеральной гиперчувствительности (СРК); 2 — Th1-иммунному отклику (хроническому воспалению); 3 — Th2-иммунному отклику (пищевая аллергия); 4 — Th17-иммунному отклику (аутоиммунные реакции); 5 — замкнутому кругу (адаптировано из *F. Valitutti et al., Digestive Diseases and Sciences, July 2019, volume 64, Issue 7, pp. 1748–1758*)

Парацеллюлярная диффузия молекул в основном ограничена плотными соединениями, сетью трансмембранных белков (клаудинов, окклюдина, соединительных молекул адгезии А (JAM-A)), образующих поры диаметром $\sim 8 \text{ \AA}$ и связанных с кольцом актомиозина через белки *zonula occludens* (ZO-1, ZO-2). В устойчивом состоянии эти строго регулируемые структуры позволяют осуществлять диффузию ионов (в основном катионов) и инертных молекул небольшого размера (молекулярная масса (МВт) < 600 Да, маннит, лактулоза), часто используемых в качестве маркеров проницаемости. Параклеточная проницаемость может быть увеличена в различных патологических ситуациях, в которых

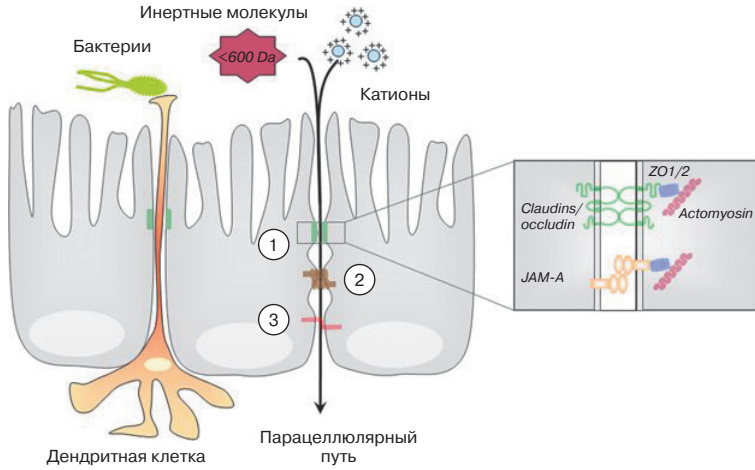


Рис. 2.11. Параклеточный (парацеллюлярный) путь: 1 — плотное соприкосновение, 2 — слипающиеся поверхности, 3 — десмосомы (адаптировано из работы *S. Ménard, N. Cerf-Bensussan, M. Heyman, Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens // Mucosal Immunology, 2010, vol. 3, № 3, pp. 247–259*)

молекулы с более высокой молекулярной массой могут неспецифически диффундировать через эпителиальный слой.

- Трансклеточный транспортный путь (рис. 2.12)

В стационарном состоянии молекулы молекулярной массы (MW) > 600 Да (такие как пищевые антигены, пептиды) отбираются эпителиальными

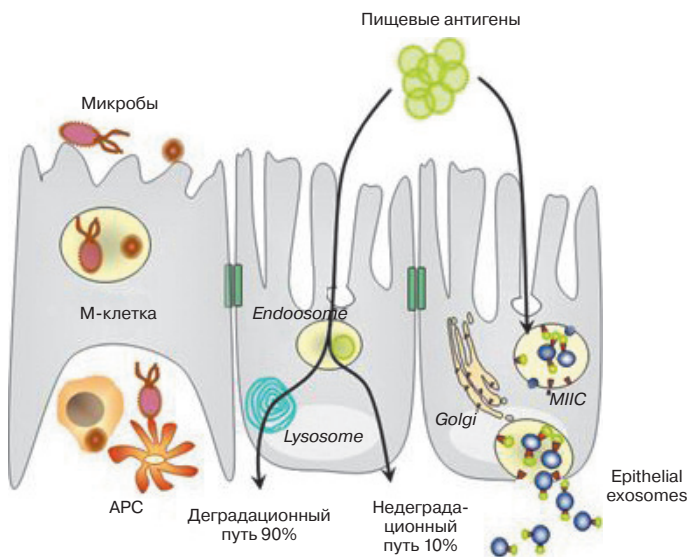


Рис. 2.12. Трансклеточный (транселлюлярный) путь

клетками путем эндоцитоза на апикальной мембране и трансцитоза в направлении собственной пластинки.

Во время трансцитоза полноразмерные пептиды или белки частично разлагаются в кислотных и лизосомальных компартментах и высвобождаются в форме аминокислот (полная деградация) или продуктов распада (частичная деградация) на базолатеральном полюсе энтероцитов. Ранние эндосомы, содержащие частично разложившиеся пищевые антигены, встречаются в компартменте, обогащенном главным классом комплекса гистосовместимости, где экзогенные пептиды загружаются в молекулы HLA II. Внутренняя инвагинация компартмента HLA II приводит к образованию экзосом, которые представляют собой небольшие мембранные везикулы (40–90 нм), несущие на своей поверхности комплексы HLA II, АГ детерминанта-пептид. Такое представление антигенного пептида в комплексе с HLA II на поверхности дендритной клетки является частью процесса презентации и активирует Т-лимфоциты для начала распознавания вынесенного АГ.

Возможны также транспортные пути проникновения через КБ, опосредованные секреторными иммуноглобулинами класса А (sIgA) (рис. 2.13) и G (IgG) (рис. 2.14).

- *IgA-опосредованный транспорт люминальных антигенов (рис. 2.13)*

IgA представляет собой основной защитный иммуноглобулин слизистой оболочки, секретируемый в просвете кишечника через полимерный IgR (pIgR) в форме секреторного IgA (sIgA). В то время как основная роль sIgA заключается

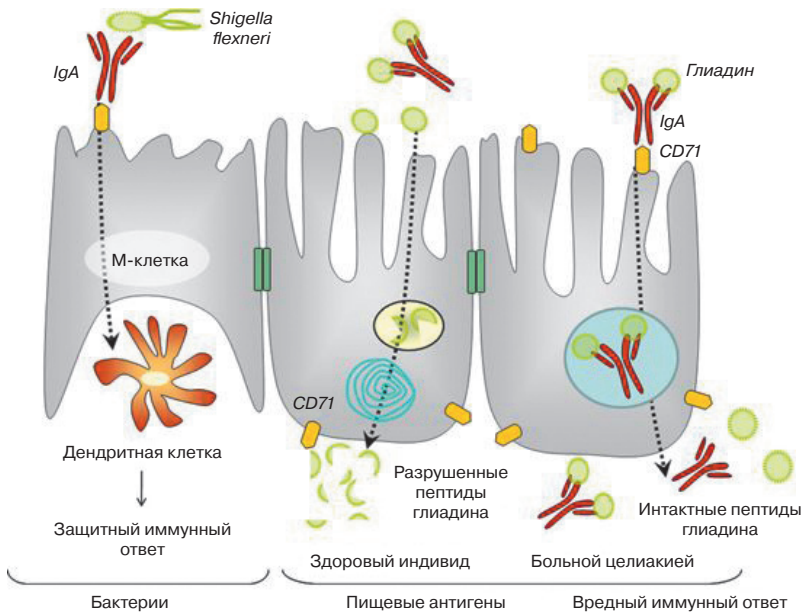


Рис. 2.13. IgA-опосредованный транспорт люминальных антигенов

в том, чтобы содержать микробные и пищевые антигены в просвете кишечника, в некоторых патологических состояниях изменение sIgA-опосредованного транспорта иммунных комплексов может допускать попадание бактериальных или пищевых антигенов в слизистую оболочку кишечника с различными последствиями. Действительно, sIgA может опосредовать проникновение в кишечник иммунных комплексов sIgA / *Shigella flexneri* через М-клетки и взаимодействовать с дендритными клетками, вызывая воспалительный ответ, направленный на улучшение бактериального клиренса и восстановление гомеостаза кишечника.

- IgG-опосредованный транспорт антигенов (рис. 2.14)

Хотя IgG не являются классическими секреторными антителами, они присутствуют в просвете кишечника, выполняя защитную роль. Первоначально было показано, что IgG связывают неонатальный Fc-рецептор на эпителиальных клетках кишечника (FcRn) в кислой среде, близкой к апикальной мембране, или в ранних эндосомах энтероцитов. Этот рецептор, опосредующий транцитоз, обеспечивает защищенный транспорт IgG и их высвобождение на базальной стороне энтероцитов, где нейтральный pH вызывает их диссоциацию от рецептора. Исследования *in vitro* показали, что иммунные комплексы

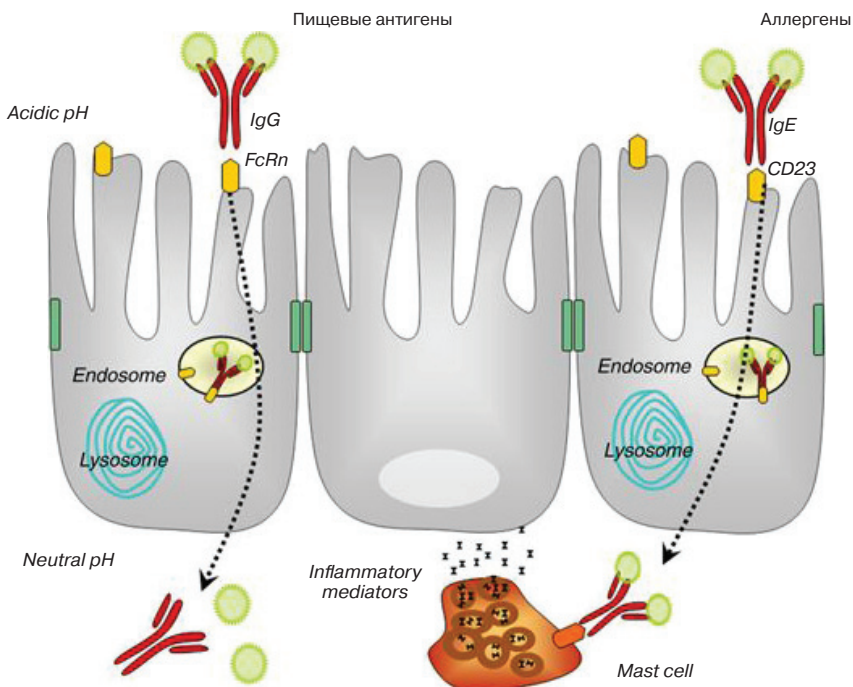


Рис. 2.14. IgG-опосредованный транспорт антигенов (адаптировано из работы S. Ménard, N. Cerf-Bensussan, M. Heyman. *Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens // Mucosal Immunology, 2010, vol. 3, №3, pp. 247–259*)

IgG могут также перемещаться от апикального к базальному полюсу энтероцитов через FcRn и наоборот.

В научной литературе последних лет в соответствии с изменением научных представлений о роли микробиоты и функциональности КБ наряду с термином «*трансцитоз*» используется термин «*бактериальная транслокация*» (англ. *bacterial translocation*) [78–81].

По определению, «*бактериальная транслокация*» (БТ) — это прохождение жизнеспособных бактерий из ЖКТ через слизистую оболочку в экстраинтестинальные части организма — мезентеральные лимфатические узлы, печень, селезенку, кровотоки и др. Основные факторы, способствующие БТ, — повышенная концентрация бактерий в тонкой кишке, нарушение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки, снижение иммунной реактивности организма.

В отечественной научной литературе используется также термин «*кишечная транслокация*» [82].

Необходимо отметить, что, на наш взгляд, понятие «*трансцитоз*» более емко и включает в себя феномены «*бактериальной*» и «*кишечной*» транслокации. Путем трансцитоза транспортные белки, ферменты, гормоны, полисахариды пересекают эпителиальные барьеры слизистых тканей, выстилающих дыхательные пути и ЖКТ, а также эндотелиальные барьеры кровеносных сосудов [83]. Вероятность проникновения АГ различного размера через КБ рассмотрена в работе [84]. Патогенные микроорганизмы, проникнув в кровеносное русло, могут преодолеть путем трансцитоза даже гематоэнцефалический барьер и провоцировать развитие менингита [85], а ПАГ с аналогичной вероятностью — развитие аутизма, эпилепсии и т. д.

Становится все более очевидным, что трансцитоз — это универсальный физиологический механизм, обеспечивающий единство внутренних сред организма, а также связь внутренней среды организма с внешней, и он не ограничивается переносом через клеточные барьеры молекул иммуноглобулинов [86].

В последние годы интерес к исследованию феномена трансцитоза существенно возрос из-за необходимости понимания влияния ГМ-продуктов на человеческий организм. Новейшие исследования показывают, что вопреки заверениям сторонников безграничной экспансии и безопасности ГМО для человеческого организма целые гены, включая генетически модифицированные, могут попадать из пищи в кровь [87–88].

Исследование образцов сыворотки человеческой крови показало, что достаточно большие фрагменты ДНК от съеденной пищи, содержащие целые гены, избегали полного распада в желудочно-кишечном тракте и попадали в систему кровообращения человека. Обнаруживаемые в крови фрагменты ДНК не были «фрагментами» ДНК человека, а являлись достаточно цельными участками ДНК растений, при этом исследователям удавалось точно определить растение,

которое съел человек, в частности сою, кукурузу и рапс. В экспериментах было обнаружено, что в одном из образцов сыворотки крови относительная концентрации ДНК растений была даже выше, чем ДНК человека. Интересен тот факт, что самая высокая концентрации ДНК растений была обнаружена у людей с воспалительными заболеваниями, такими как воспалительное заболевание кишечника («синдром протекающей кишки») и болезнь Кавасаки [89–91]. Выводы авторов исследований таковы: «пищеварение у животных и людей разрушает ДНК в разной степени, и степень разрушения, вероятно, зависит от типа пищи и состояния потребителя. Распад пищи в ЖКТ может быть неполным, и достаточно большие фрагменты, содержащие модифицированные гены и ранее неизвестные генные структуры, могут избегать распада и попадать в кровеносную систему человека». Становится очевидным, что экспериментальные данные последних лет требуют в корне пересмотреть устоявшиеся классические представления о том, что высокомолекулярные соединения и микроорганизмы, в частности ПАГ, не способны проникать во внутреннюю среду организма через неповрежденные клеточные барьеры при нормальном состоянии ЖКТ. Очевидно, человеческий организм способен находиться в широком диапазоне значений проницаемости кишечных стенок ЖКТ — от практически нулевой и до «протекающей кишки», в зависимости от множества факторов, обусловленных состоянием здоровья и типов ПАГ, поступающих с пищей. Одной из компенсаторных возможностей является функциональная активность второй границы толерантности — печени с ее специальными клетками распознавания, индукции иммунных ответов и элиминационных возможностей.

Вторая зона, обеспечивающая ПТ, обозначена на территории печени и представлена лимфоцитами с супрессорным-регуляторным ($CD8\alpha^+$ с $\gamma\delta TCR$, NKT, $CD16^{low}$ $CD56^{high}$) и особой активностью макрофагов печени (Kupffer's cells) — клеток Купфера, составляющих 1/2 от всех тканевых макрофагов. В печень попадают ПАГ в составе иммунных комплексов со специфическими IgG, чаще на поверхности эритроцитов, которые подвергаются активному фагоцитозу и дальнейшей элиминации. Часть ЦИК элиминируется макрофагами селезенки. Пока эта граница надежна с точки зрения выведения ЦИК, имеет место компенсация поступления ПАГ.

Можно также предположить, что поскольку пища является ежедневным источником поступления антигенов в ЖКТ, то именно ПАГ, по теории вероятности, являются тем самым статистически значимым фактором, который способен вызывать патологические состояния организма даже в случае «нормального» состояния ЖКТ. Исходя из полученных данных, логично предположить, что внешняя и внутренняя среды организма органически связаны, что позволяет здоровому организму получать полноценную информацию о природе молекул и частиц, а главное ПАГ, контактирующих с границами, отделяющими его от внешней среды.

В свете данной научной гипотезы становится логически обоснованной высокая концентрация элементов иммунной системы в ЖКТ, именно на границе раздела внутренней и внешней сред организма, где просто жизненно необходима система контроля «свой — чужой», проявляющаяся в виде спектра специфических иммунных реакций, возникающих при проникновении ПАГ во внутреннюю среду организма.

§8. Антиген-индуцированные иммунные реакции в кровотоке

8.1. Иммунокомплексные реакции ПАГ-сАТ

Как было отмечено в предыдущем разделе, большинство ПАГ проходят полный цикл физиологического пищеварения в ЖКТ и лишь незначительное в процентном отношении количество ПАГ в том или ином виде пересекает кишечный барьер (КБ) и попадает во внутреннюю среду организма, в частности в кровеносную систему. Эта часть ПАГ, не инициировав отмены *пищевой толерантности* и не вызвав специфического ИО на уровне мукозального иммунитета в системе GALT, с определенной вероятностью может индуцировать транзиторные механизмы изменения состояния *гуморальной толерантности* и активировать соответствующий специфический гуморальный ИО, находясь в лимфоидных зонах или «ареале действия» гуморального иммунитета. По мнению авторов, триггером возможного изменения механизмов *гуморальной толерантности* к подобным ПАГ-иммуноантагонистам — ПАГ(i) могут быть процессы, связанные с образованием «критической дозы» подобных ПАГ и персистенции в кровотоке, образованной в результате активного *транскитоza* недорасщепленных до мономеров ПАГ в кровотоке с участием sIgA, IgG, вызванного нарушением динамического баланса в функционировании КБ. При изменении состояния равновесия *гуморальной толерантности* соответствующие ПАГ(i) становятся участниками иммунокомплексных реакций «антиген — антитело», образуя иммунные комплексы ПАГ-сАТ, где специфические к данному АГ антитела сIgG представлены субклассами IgG 1, 2, 3, 4, являющимися основными маркерами реакций *гиперчувствительности Тип III* [24, 37, 92].

Результатом активного транскитоza ПАГ через КБ является хроническая рециркуляция средне- и низкомолекулярных ИК, а также АТ-зависимая цитотоксичность с развитием локальных и системных воспалительных процессов, которые приводят к возможным сопутствующим поражениям эпителиальных и эндотелиальных барьеров, паренхиматозных органов и тканей [93, 94] (рис. 2.15).

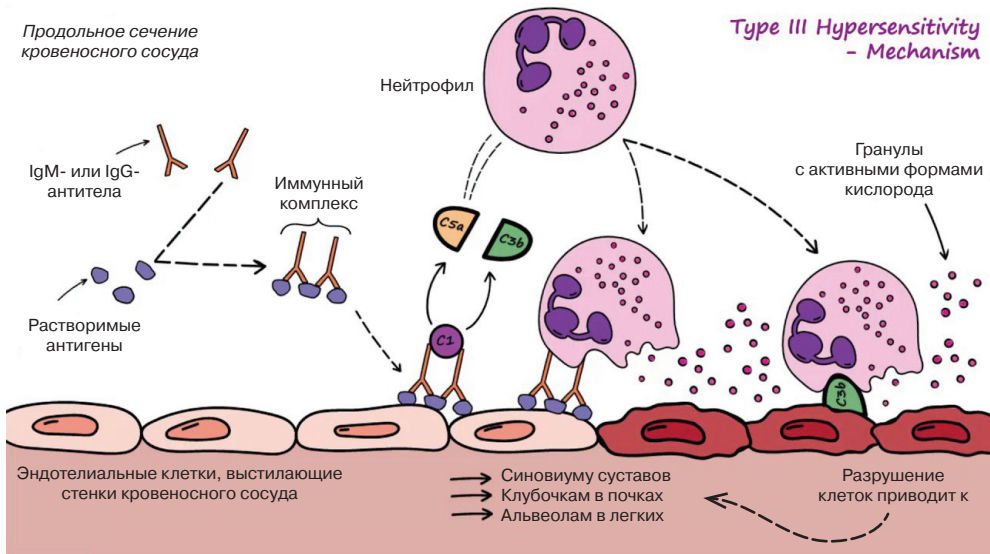


Рис. 2.15. Механизм гиперчувствительности Тип III

Образованные ИК различаются по размеру и другим физическим и химическим свойствам, зависящим от количества участвующих сIgG, связанных с ПАГ и компонентами системы комплемента. При нормальном метаболизме элиминация подобных ИК предусматривает фиксацию ИК соответствующими иммунокомпетентными клетками ИС и дальнейшее выведение ПАГ в составе ИК из организма с привлечением механизмов фагоцитоза (рис. 2.16). Реакция АГ-сАТ может быть полезной, вредной или индифферентной для организма. Положительное влияние реакции в том, что она нейтрализует яды, бактерии, облегчая фагоцитоз, преципитирует белки, лишая их токсичности, лизирует трепонемы, лептоспиры, животные клетки.

Комплексы АГ-сАТ могут быть причиной лихорадки, расстройств клеточной проницаемости, интоксикации. Могут возникнуть гемолиз, анафилактический шок, крапивница, сенная лихорадка, бронхиальная астма, аутоиммунное расстройство, отторжение трансплантата, аллергические реакции.

Необходимо отметить, что именно параметры гуморального специфического ИО иммунной системы на ПАГ(i) представляют собой предмет диагностических исследований в иммунодиетологии (глава 3).

8.2. Цитотоксические реакции

Находясь в кровотоке, ПАГ(i) индуцируют не только иммунокомплексные реакции, но и клеточно опосредованные, так называемые цитотоксические реакции или реакции *гиперчувствительности Тип II* [24, 37, 95]. Цитотоксические

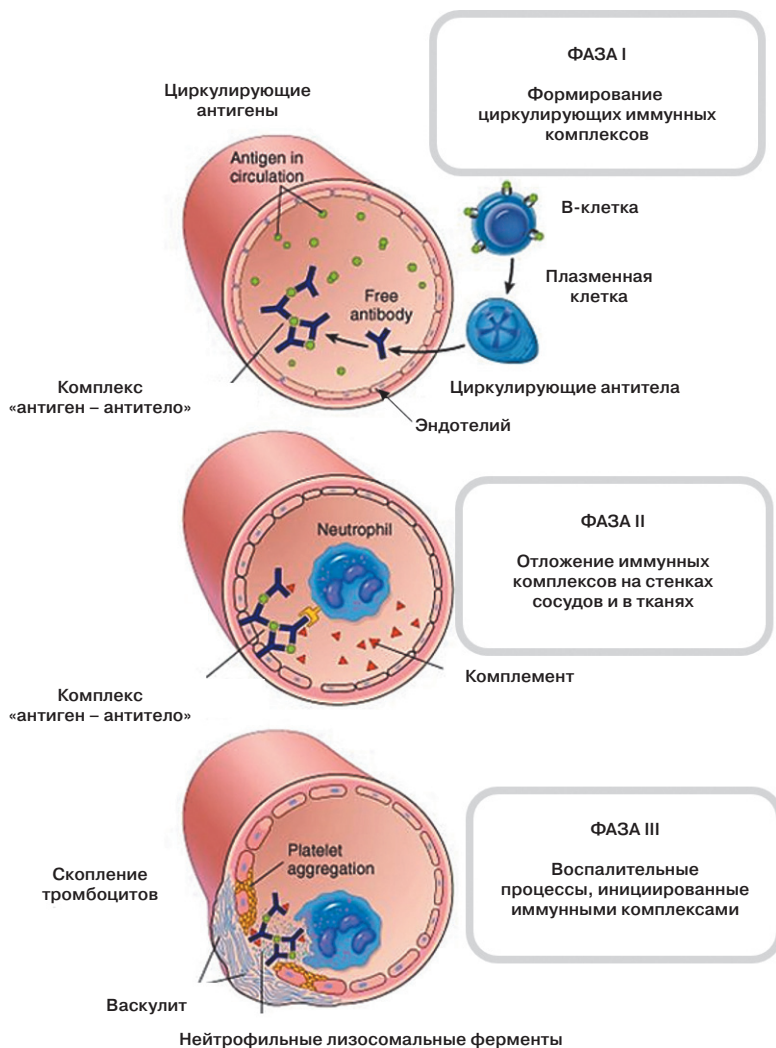


Рис. 2.16. Реакции «антиген — антитело» в крови (адаптировано из © Elsevier. Kumar et al. Robbins Basic Pathology 8e. www.studentconsult.com)

реакции возникают при взаимодействии антител класса IgG или IgM с антигеном или гаптеном, которые связаны с мембраной клетки (рис. 2.17).

Эти реакции опосредуются антителами IgG или IgM, направленными против АГ, локализованных на поверхности чужеродных клеток. Эти АГ могут быть либо составными компонентами клеточной мембраны (антигенами группы крови А или В в реакциях несовместимости АВО), либо гаптенами, которые абсорбируются на поверхности клетки, стимулируя выработку антигаптенных антител (аутоиммунная гемолитическая анемия). Повреждение клеток в реакциях типа II может происходить двумя путями (рис. 2.17).

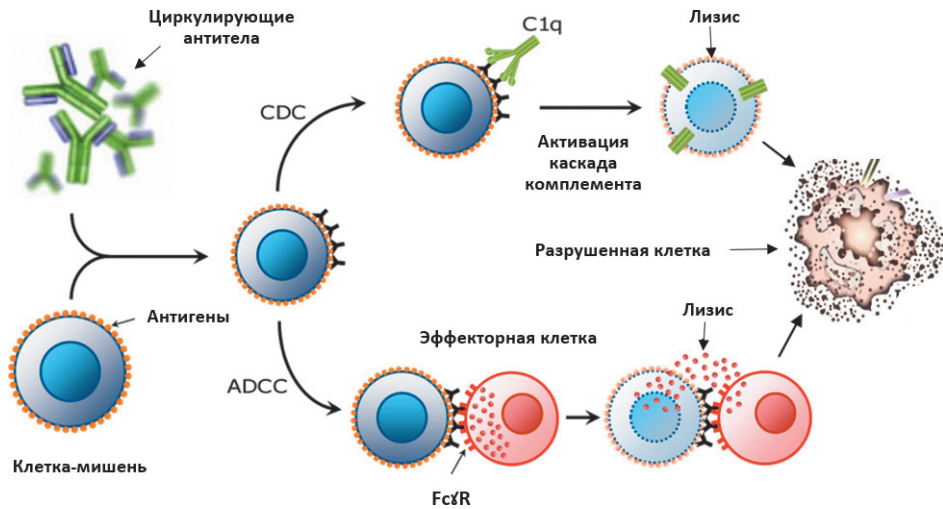


Рис. 2.17. Варианты реализации цитотоксических реакций

Первый вариант. Комплемент-зависимый лизис клеток-мишеней (КЗЛК) на рис. 2.19 обозначен как CDC (англ. *complement depended citotoxicity*). На сенсибилизированный АГ носитель (клетка) встраивается специфическое АТ своим специфическим рецептором (Fab). Образуется иммунный комплекс АГ-АТ на поверхности мембраны. Если в этот комплекс в шарнирной области (рис. 2.4) в качестве АТ встраивается иммуноглобулин IgG 1, 2, 3 (но не IgG4), то он способен активировать сборку комплемента, начиная с первого белка C1q и заканчивая образованием конечного мембраноатакующего комплекса (МАК). Образующийся комплекс имеет гидрофобные концы, которые перфорируют мембрану клетки мишени, вследствие чего она разрушается (лизис).

Второй вариант — антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ) или ADCC (англ. *complement depended cell citotoxicity*). В этом варианте антитело рецептором Fab связывается с клеткой-мишенью и через рецептор Fc связывается с рецепторами Fcγ на поверхности естественных клеток-киллеров (FcγRIII) и нейтрофилами (FcγII-A). Посредством этого опосредованного антителами взаимодействия эффекторные клетки высвобождают цитокины и цитотоксические гранулы, которые атакуют клетку-мишень и вынуждают ее к апоптозу — гибели клетки. Помимо комплементозависимых существуют цитотоксические реакции без участия комплемента. Лизис клетки, покрытой антителами, могут вызывать любые лейкоциты, которые несут соответствующий Fc-рецептор, связывающийся с Fc-фрагментом антитела. Примерами аутоиммунных заболеваний, протекающих вследствие реакций *гиперчувствительности Тип II*, являются болезни крови — аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения (болезнь Верльгофа) и др.

8.3. Изменение реологических свойств крови вследствие транцитоза пАГ

В известной авторам научной литературе нет никаких экспериментальных данных об изменении реологических (текучести, вязкости) и физико-химических параметров крови при активном транцитозе пАГ из ЖКТ. Из опубликованных данных следует, что большинство известных расстройств реологии крови зависит от многих взаимосвязанных факторов, в частности гемодинамических (изменение ОЦК, ламинарности тока крови), изменений числа форменных элементов крови (чем выше гематокрит, тем выше вязкость крови), состояния плазмы крови (концентрация веществ), внешних условий (при повышении температуры повышается вязкость крови), агрегации (обратимый процесс) и агглютинации клеток крови [96–99].

Можно предположить, что при активном транцитозе пАГ в кровотоке результатом протекания многочисленных иммунокомплексных и цитотоксических реакций является образование огромного количества циркулирующих иммунных комплексов различного состава и размера и разрушенных клеток крови, что не может не влиять на реологические и физико-химические характеристики последней. Именно предполагаемый феномен изменения характеристик крови при активном транцитозе пАГ *in vivo* лежит в основе ряда интегральных тестов на «пищевую непереносимость» (глава 3), проводимых путем исследования взаимодействия нативной крови с пАГ в ситуации *in vitro*. В их числе РОЭ-тест, базирующийся на исследовании реакции оседания эритроцитов [86, 100], Cito-, Prime-, ALCAT- и NuTron-тесты, базирующиеся на исследовании изменения морфологии клеток и вида функции распределения частиц крови по размерам [101, 102], а также MRT-тест, базирующийся на изменении отношения объемов плазмы крови к объему фракции гематокрита [103]. Описание данных тестов приведено в главе 3.

§9. Заключение

На основе обзорных материалов, изложенных в главе 2, можно сделать следующие выводы:

- толерантность к пищевым антигенам является индуцированным процессом, синхронизированным с толерантностью к антигенам микробиоты, формирующейся с периода беременности до двух-трех-летнего возраста;
- иммунологические механизмы пищевой толерантности динамично поддерживаются и регулируются в течение всей жизни человека с участием врожденного и адаптивного иммунитета, осуществляющего контроль за характеристиками поступающих пАГ;

- часть ПАГ способна проникать в лимфатическое и кровеносное русло. Иерархия иммунорегуляции пищевой толерантности определяется основными характеристиками употребляемых пищевых АГ (чужеродности или антигенности, иммуногенности, критической дозы или персистенции). Эти характеристики связаны с фенотипическими изменениями активности и синтеза пищеварительных ферментов у конкретного индивидуума (а как известно, они генетически детерминированы), возрастными показателями (возрастная вторичная лактазная недостаточность), функциональной активностью и разнообразием микробиоты, показателями мукозального иммунитета, регулируемыми проницаемостью кишечника;
- пищевые антигены (ПАГ), недорасщепленные до мономеров, благодаря феномену транцитоза с определенной вероятностью проникают во внутреннее пространство организма из ЖКТ, в частности в кровоток и лимфу;
- при определенной критической дозе ПАГ имеет место явление отмены состояния равновесия механизмов *гуморальной толерантности* иммунной системы к подобным ПАГ(i);
- следствием изменения параметров в механизмах, обеспечивающих *гуморальную толерантность* ИС к ПАГ(i), является запуск адаптивного гуморального иммунного ответа ИС, проявляющегося в активации синтеза специфических IgG, с последующим включением эффекторных реакций в целях элиминации ПАГ в составе иммунокомплексных и цитотоксических реакций;
- результатом активного транцитоза ПАГ через КБ и последующего иммунного ответа являются иммунокомплексные и цитотоксические реакции, приводящие к образованию циркулирующих иммунных комплексов различного состава и размера, а также разрушенных клеток, влияющих на изменение реологических и физико-химических свойств крови;
- при нормальном метаболизме элиминация подобных ИК предусматривает фиксацию ИК соответствующими иммунокомпетентными клетками ИС и дальнейшее выведение ПАГ и разрушенных клеток из организма с привлечением механизмов фагоцитоза и систем элиминации печени и селезенки;
- избыток транзиторных ПАГ(i) может привести к излишней нагрузке на ИС, нарушению работы экскреторных систем организма, нарушению метаболизма с последующим развитием локальных и системных воспалительных процессов, сопровождаемых цитокиновым и клеточным дисбалансом в адаптивной ИС, вероятно приводящих к поражениям эпителиальных и эндотелиальных барьеров, паренхиматозных органов

и тканей, развитию болезней цивилизации (ожирение, метаболический синдром, диабет и пр.).

Задачей *иммунодиетологии* является экспериментальное выявление ПАГ(i), вызывающих аномально высокие *реакции гиперчувствительности* определенного типа, с последующей элиминацией идентифицированных ПАГ(i) из рациона питания конкретного индивидуума. По мнению авторов, такой подход является научно обоснованным путем создания персонализированного рациона питания индивидуума, адаптирующего последнего к доступной пищевой среде.

Литература к главе 2

1. Marano L. et al. Clinical and Immunological Impact of Early Postoperative Enteral Immunonutrition After Total Gastrectomy in Gastric Cancer Patients: A Prospective Randomized Study // *Ann. Surg. Oncol.*, 2013, V. 20, P. 3912–3918.
2. Хаитов Р. М. Иммунология. — М.: Гэотар-Медиа, 2018.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / Под ред. акад. РАМН А. А. Воробьева. — Мед. инф. агент., 2015.
4. Kirkhorn S., Schenker M. B. Human Health Effects of Agriculture: Physical Diseases and Illnesses. — National AG Safety Data base, 2001.
5. Herbicide Report Chemistry and Analysis Environmental Effects Agriculture And Other Applied Uses // US Environmental Protection Agency, Washington DC 20460, May 1974.
6. Толмачева Н. В., Маслова Ж. В., Колбовская Л. В. и др. Дозозависимое влияние простых сахаров на микробиоту кишечника экспериментальных животных // *Современные проблемы науки и образования*, 2017, № 5. Доступ: <http://www.science-education.ru>.
7. Hooper L. V., Littman D. R. Macpherson A. J. Interactions between the microbiota and the immune system // *Science*, 2012, V. 336, P. 1268–1273.
8. Лусс Л. В. Пищевые аллергены и пищевые добавки: роль в формировании пищевой аллергии и пищевой непереносимости // *Эффективная фармакотерапия*, 2014, № 33, с. 12–19.
9. Лавров И. Е. Генетически модифицированные продукты. — Сова, АСТ, 2007.
10. Spisak S. et al. Complete Genes May Pass from Food to Human Blood // *PloS ONE*, V. 8 (7), 2013.
11. Дегтярева И. И. Синдром раздраженного кишечника // *ММЖ*, 2003, № 2, с. 22–29.
12. Newburger J. W. et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease // *New. Engl. J. Med.*, 2007, V. 356, N. 7, P. 663–675.

13. Новиков П. С., Черевко Н. А. и др. Гиперчувствительность к пищевым антигенам как предиктор развития метаболического синдрома // Цитокины и воспаление, 2016, т. 15, № 3–4,
14. Новиков П. С., Черевко Н. А. и др. Специфическая гиперчувствительность к пищевым антигенам — триггер развития анемии и гипотиреоза // Российский иммунологический журнал, 2017, т. 11 (20), № 4, с. 740–742.
15. Сарафанова Л. А. Пищевые добавки. — СПб: ГИОРД, 2004.
16. Эйхлер В. Яды в нашей пище. Взрывная волна токсикантов окружающей среды в пищевых цепях: избранные аспекты, факты и аргументы. — М.: Мир, 1985.
17. Marion-Letellier R., Amamou A., Savoye G., Ghosh S. Inflammatory Bowel Diseases and Food Additives: To Add Fuel on the Flames! // *Nutrients*, 2019, V. 11, N. 5, P. 1111 (doi: 10.3390/nu11051111).
18. Viennois E., Merlin D., Gewirtz A. T. and Chassaing B. Dietary emulsifier-induced low-grade inflammation promotes colon carcinogenesis // *Cancer Research*, 2017, V. 77, N. 1, P. 27–40.
19. Boye J. I., Godefroy S. B. Allergen Management in the Food Industry. — Wiley, 2010.
20. Margreet C. van Putten. Novel Foods and Food Allergy. An exploratory study of novel foods as allergy management strategy. — Wageningen University, 2009.
21. Food Intolerance and the Food Industry / Ed. by Dean T. — Woodhead Publishing, 2000.
22. Food Safety and Toxicity / Ed. by John de Vries. — CRS Press, 1997.
23. Brostoff J., Gamlin L., Challacombe S. J. Food Allergy and Intolerance. — London, Saunders, 2002.
24. Ногаллер А. М., Гушин И. С., Мазо В. К., Гмошинский И. В. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов. — М.: Медицина, 2008.
25. Food Labeling for the 21st Century // A Report by the Center for Science in the Public Interest, May 1998.
26. Кесслер Д. Конец обжорству. — Юнайтед Пресс, 2010.
27. Scotter M. J., Castle L. Chemical interactions between additives in foodstuffs: a review // *Food Additives and Contaminants*, 2004, V. 21, N. 2, P. 93–124.
28. Lerner A., Mattias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease // *Autoimmunity Reviews*, 2015, V. 14, N. 6, P. 479–489.
29. Ana Maria Caetano et al. Food Components and the Immune System: From Tonic Agents to Allergens // *Front. Immunol.*, 2013, V. 4, P. 1–16.
30. Титова Н. Д. Пищевые добавки как алиментарные аллергены // *Иммунология, аллергология, инфектология*, 2008, № 2, с. 41–16.

31. Новикова В. П., Ревнова М. О., Листопадова А. П. Синдром раздраженной кишки и пищевая аллергия у детей // Педиатр., 2018., т. 9, № 2. с. 71–77.
32. Roitt I. *Essential Immunology*. — Wiley-Blackwell, 2006.
33. Петров Р. В. *Иммунология*. — М.: Медицина, 1982.
34. Abul K. A. et al. *Cellular and Molecular Immunology (9th Edition)*. — Elsevier, 2017.
35. Егоров А. М., Осипов А. П., Дзантиев Б. Б., Гаврилова Е. М. *Теория и практика иммуноферментного анализа*. — Москва: Высшая школа, 1991.
36. Розенштейн А. З., Розенштейн М. Ю., Кондаков С. Э., Черевко Н. А. Диагностика пищевой гиперчувствительности, опосредованной иммунопатологическими реакциями III типа // *Российский иммунологический журнал*, 2015, т. 9 (18), № 2, с. 150–153.
37. Барановский А. Ю., Назаренко Л. И., Райхельсон К. Л. *Пищевая непереносимость*. — СПб.: Диалект, 2006.
38. Moran T. P., Burks A. W. Is Clinical Tolerance Possible after Allergen Immunotherapy? // *Curr. Allergy. Asthma Rep.*, 2015, V. 15, P. 23–27.
39. Смолкин Ю. С., Грищенко Е. А. Современные представления о формировании оральной толерантности (Часть 1) // *Аллергология и иммунология в педиатрии*, 2015, № 4 (43), с. 30–35.
40. Faria A. M., Weiner H. L. Oral tolerance // *Immunol. Rev.*, 2005, V. 206, P. 232–259.
41. Belkaid Y., Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation // *Cell*, 2014, V. 157, N. 1, P. 121–141 (doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011).
42. Caricilli A. M., Castoldi A., Câmara N. O. Intestinal barrier: A gentlemen's agreement between microbiota and immunity // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 2014, V. 5, N. 1, P. 18–32 (doi: 10.4291/wjgp.v5.i1.18).
43. Janeway C. A. Jr. et al. *The mucosal immune system // Immunobiology. The Immune System in Health and Disease (5th Ed.)*. — New York: Garland Science, 2001, P. 10–13.
44. Duc M., Johansen F. E., Corthésy B. Antigen binding to secretory immunoglobulin A results in decreased sensitivity to intestinal proteases and increased binding to cellular Fc receptors // *J. Biol. Chem.*, 2010, V. 285, N. 2, P. 953–960.
45. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д. Б., Ройт А. *Иммунология (7-е издание)*. — М., 2007.
46. Новиков В. В., Добротина Н. А., Бабаев А. А. *Иммунология*. — Нижний Новгород, 2000.
47. Dirk Haller (Ed). *The Gut Microbiome in Health and Disease*. — Springer Int. Publ. AG, 2018.
48. Brostoff J., Scadding G. K., Male D., Roitt I. M. Introduction to Immune Responses // J. Brostoff, G. K. Scadding, D. Male, & I. M. Roitt (Eds.). *Clinical Immunology*. — New York: Gower Medical Publishing, 1991.

49. Gell P.G.H., Coombs R.R.A. The classification of allergic reactions underlying disease // Coombs R.R.A. Gell P.G.H. Clinical Aspects of Immunology. — Blackwell Science, 1963.
50. Rajan T.V. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation // Trends Immunol., 2003, V. 24, N. 7, P. 376–379.
51. Okumura R., Takeda K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis // Experimental & Molecular Medicine, 2017, V. 49, P. 1–8.
52. Shimizu M. Interaction between food substances and the intestinal epithelium // Biosci. Biotechnol. Biochem., 2010, V. 74, N. 2, P. 232–241.
53. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nature reviews // Immunology, 2009, V. 9, N. 11, P. 799–809.
54. Williams J.E. Portal to the interior: viral pathogenesis and natural compounds that restore mucosal immunity and modulate inflammation // Alt. Med. Rev., 2003, V. 8, N. 4, P. 395–409.
55. Qinghui Mu1, Jay Kirby et al. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases // Frontiers in Immunology, 2017, V. 8, Art. 598, P. 1–7.
56. Лишайд Д. Повышенная проницаемость кишечника и ее роль в формировании заболеваний // Биологическая терапия, 2009, № 2, т. 3, с. 4–11.
57. Husby S., Jensenius J.C., Svehag S.E. Passage of undegraded dietary antigen into the blood of healthy adults. Quantification, estimation of size distribution, and relation of uptake to levels of specific antibodies // Scand. J. Immunol., 1985, V. 22, N. 1, P. 83–92.
58. Husby S., Jensenius J.C., Svehag S.E. Passage of undegraded dietary antigen into the blood of healthy adults. Further characterization of the kinetics of uptake and the size distribution of the antigen // Scand. J. Immunol., 1986, V. 24, N. 4, P. 447–455.
59. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. — Санкт-Петербург, 2007.
60. Tuma P.L., Hubbard A.L. Transcytosis: Crossing Cellular Barriers // Physiological Reviews, 2003, V. 83, N. 3, P. 871–932.
61. Francesco Valitutti, Alessio Fasano. Breaking Down Barriers: How Understanding Celiac Disease Pathogenesis Informed the Development of Novel Treatments // Digestive Diseases and Sciences, 2019, V. 64, N. 7, P. 1748–1758.
62. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2017, V. 11, N. 9, P. 821–834.
63. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Яцык Г.В. и др. Роль нарушений барьерной функции кишечника в развитии пищевой аллергии у детей // Вопросы современной педиатрии, 2013, т. 12, № 2, с. 12–19.
64. Valitutti F., Fasano A. Breaking Down Barriers: How Understanding Celiac Disease Pathogenesis Informed the Development of Novel Treatments // Digestive Diseases and Sciences, 2019, V. 64, N. 7, P. 1748–1758.

65. Lechuga S., Ivanov A.I. Disruption of the epithelial barrier during intestinal inflammation: quest for new molecules and mechanisms // *Biochim. Biophys. Acta*, 2017, V. 1864, N. 7, P. 1183–1194 (doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.03.007).
66. Chia-Hui Yu.L. Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in Food Hypersensitivity // *J. Allergy (Cairo)*, 2012; 2012: 596081 (doi: 10.1155/2012/596081).
67. Groschwitz K., Hogan S. Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, V. 124, N. 1, P. 3–20.
68. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, V. 9, P. 799–809.
69. Camilleri M et al. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease // *Neurogastroenterol Motil.*, 2012, V. 24, P. 503–512.
70. Viggiano D. et al. Gut barrier in health and disease: focus on childhood // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2015, V. 19, P. 1077–1085.
71. Bischoff S.C. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy // *BMC Gastroenterol.*, 2014, V. 14, P. 189.
72. Kelly J. et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders // *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2015, V. 9, P. 392.
73. Lerner A., Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease // *Autoimmunity Reviews*, 2015, V. 14, N. 6, P. 479–489.
74. Salvo-Romero E., Alonso-Cotoner C. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease // *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2015, V. 107, P. 686–696.
75. Zhou X. et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction // *Microbiome*, 2018, V. 6, P. 66–83.
76. Ménard S., Cerf-Bensussan N., Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens // *Mucosal Immunology*, 2010, V. 3, N. 3, P. 247–259.
77. Fung K. Y., Fairn G. D., Lee W. L. Transcellular vesicular transport in epithelial and endothelial cells: Challenges and opportunities // *Traffic*, 2017, P. 1–14.
78. Berg R. D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract // *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999, V. 473, P. 11–30.
79. Jason M. B., Douek D. C. Microbial Translocation Across the GI Tract // *Annual Review of Immunology*, 2012, V. 30, N. 1, P. 149–173.
80. Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А., Шкопоров А.Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты // *Вестник РАМН*, 2015, т. 70, № 6, с. 640–650.

81. Dinakaran V. Microbial Translocation in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases: A Microbiome Perspective // *Journal of Cardiology & Current Research*, 2017, V. 8, N. 6, P. 00305 (doi: 10.15406/jccr.2017.08.00305).
82. Третьяков Е. В., Варганов М. В., Нифонтова Е. Е. Современный взгляд на кишечную транслокацию, бактерий как основную причину гнойно-септических осложнений при деструктивном панкреатите // *Успехи современного естествознания*, 2013, № 9, с. 78–80.
83. Tuma P. L., Hubbard L. Transcitosis. Crossing Cellular Barriers // *Am. Physiologica Society*, 2003, P. 871–817.
84. Vojdani A. For the Assessment of Intestinal Permeability, Size Matters // *Alternative Therapies Health Med.*, 2013, V. 19, N. 1, P. 12–24.
85. Doran K. S. et al. Host–pathogen interactions in bacterial meningitis // *Acta Neuropathol.*, 2016, V. 131, P. 185–209.
86. Розенталь В. М., Воейков В. Л., Волков А. В., Кондаков С. Э., Новиков К. Н. Роль подбора индивидуального питания в экологической реабилитации человека // *Экополис-2000: экология и устойчивое развитие города*. — М.: изд-во РАМН, с. 274–295.
87. Netherwood T. et al. Assessing the survival of transgenic plant DNA in the human gastrointestinal tract // *Nat. Biotechnol.*, 2004, V. 22, N. 2, P. 204–309.
88. Spisák S., Solymosi N., Ittész P. et al. Complete Genes May Pass from Food to Human Blood // *PLoS ONE*, 8 (7): e69805 (doi:10.1371/journal.pone.0069805).
89. Дегтярева И. И. Синдром раздраженного кишечника // *ММЖ*, 2003, № 2, с. 22–29.
90. Mu Q., Kirby J. et al. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases // *Frontiers in Immunology*, 2017, V. 8, Art. 598, P. 1–7.
91. Newburger J. W. et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease // *New Engl. J. Med.*, 2007, V. 356, N. 7, P. 663–675.
92. Skypala I., Venter C. Food Hypersensitivity: Diagnosing and Managing Food Allergies and Intolerance. — Wiley-Blackwell, 2009.
93. Lu W., Xiong C., Zhang R., Shi L., Huang M. et al. // *J. Control. Release*, 2012, V. 161, N. 3, P. 959–966.
94. Hai-Yun Li, Xiao-Ling Liu, Yu-Tong Liu et al. Matrix sieving-enforced retrograde transcytosis regulates tissue accumulation of C-reactive protein // *Cardiovascular Research*, 2019, V. 115, N. 2, p. 440–452.
95. Tuck C. J., Biesiekierski J. R., Schmid-Grendelmeier P., Pohl D. Food Intolerances // *Nutrients*, 2019, V. 11, N. 7, P. 1684 (doi: 10.3390/nul1071684).
96. Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens Bethesda. — National Center for Biotechnology Information (US), 2005.
97. Silberstein L. E., Anastasi J. Hematology (7th Edition). — Elsevier, 2017.



98. Gorczyca W. Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: Morphologic-Immunophenotypic Correlation (3d Edition). — CRC Press, 2017.
99. Baum S. J. Current Methodology in Experimental Hematology. — KARGER, 1984.
100. Воейков В.Л. Физико-химические и физиологические аспекты реакции оседания эритроцитов // Успехи физиологических наук, 1998, т. 29, № 4, с. 55–73.
101. Fell P.J., Soulsby S., Brostoff J. Cellular responses to food in irritable bowel syndrome — an Investigation of the ALCAT test // J. Nutr. Med., 1991, V. 2, P.143–149.
102. Hartman J. D., Hock W.C. Changes in blood leucocytes resulting from antigen antibody reactions // Am. J. Psychology, 1955, V. 183, P. 214–220.
103. Demoly P., Lebel B., Arnoux B. Allergen-induced mediator release tests // Allergy Review Series X: Progress in diagnosis of allergy in vitro, Allergy UK, 2003. V. 58. P. 553–558.

ГЛАВА 3

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ИММУНОДИЕТОЛОГИИ. ТЕСТ (ELISA IgG)_n К ПИЩЕВЫМ АНТИГЕНАМ КАК ИНСТРУМЕНТ ИММУНОДИЕТОЛОГИИ

§ 1. Введение

Согласно представлениям *иммунодиетологии* пищевые антигены (ПАГ), проникающие через кишечный барьер (КБ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) во внутреннюю среду организма, в частности в кровоток, инициируют специфический гуморальный иммунный ответ (ИО), индуцируемый иммунной системой (ИС) при достижении определенной критической дозы ПАГ. Гуморальный иммунный ответ индуцируется ИС в виде иммунокомплексных (hypersensitivity Type III) и цитотоксических (hypersensitivity Type II) иммунных реакций [1–4]. Исходя из концепции *иммунодиетологии*, длительное поступление ПАГ в критических дозах в кровоток и контакт последних с иммунокомпетентными клетками могут вероятностно приводить к хроническому системному воспалению и, как следствие, к развитию ряда неинфекционных персистирующих заболеваний (НПЗ), известных как «болезни цивилизации» [6–9]. Для исключения терминологической неопределенности отметим, что термин «пищевая непереносимость» (англ. *food intolerance*) в зарубежной литературе означает совокупность патологических реакций на пищу (англ. *adverse reactions to food*), не опосредованных иммунными реакциями [1, 2]. Иммунопатологические реакции на пищу в зарубежной литературе обозначаются терминами «пищевая аллергия» (*food allergy*), «замедленная пищевая аллергия» (*delayed food allergy*), «скрытая пищевая аллергия» (*hidden food allergy*) или «гиперчувствительность к пище» (*hypersensitivity to food*) [1, 2, 5]. В отечественной терминологии термин «пищевая



непереносимость» (ПН) включает в себя весь спектр как иммунноопосредованных, так и неиммунноопосредованных патологических реакций на продукты питания [4, 5]. Совпадает по смыслу в российской и зарубежной терминологии только термин «аллергия» (*allergy*) — классическая аллергия немедленного типа (*hypersensitivity Type I*), медиатором которой являются иммуноглобулины класса E (IgE) [1, 4].

Для корректной оценки современной ситуации с тестами, основанными на исследовании процессов взаимодействия ПАГ с кровью (сывороткой), обратимся к истокам и рассмотрим те базовые положения, которые лежат в основе «тестов на ПН», предлагаемых в настоящее время на мировых рынках. Без понимания основных моделей и закономерностей, лежащих в основе современных лабораторных методов диагностики патологических реакций на продукты питания, будет трудно объяснить те принципиальные отличия в методике обработки данных и построения персонализированной элиминационной диеты (ЭД), которые лежат в основе подхода, разработанного авторами.

Современные инструментальные методы диагностики замедленных патологических реакций на продукты питания, исторически получившие некорректное название «тесты на ПН», перенесены в условия *in vitro* и представляют собой эксперимент, в ходе которого в лабораторных условиях моделируются реальные процессы взаимодействия тестируемых ПАГ-продуктов с образцами крови (сыворотки крови) пациента. Цель подобных экспериментов одна — обнаружение ПАГ-иммуноантагонистов — ПАГ(i), инициирующих аномальные амплитуды иммунно или клеточно опосредованных реакций, являющихся потенциальной причиной хронического воспаления в патогенезе НХЗ [10–14]. Практическая значимость большинства методов диагностики (в дальнейшем во избежание терминологической путаницы мы будем использовать некорректный, но устоявшийся термин «тесты на ПН») сводится к формированию персонализированных элиминационных диет (ЭД) для пациентов с НХЗ, в ходе которых на короткое время или на длительный период из рациона питания исключаются продукты питания, соответствующие идентифицированному в процессе тестирования ПАГ(i) [15–16]. Следование ЭД, сформированной по результатам тестирования, приводит к уменьшению антигенной нагрузки на иммунную систему и восстановлению нормального метаболизма. Так решается основная задача иммунодиетологии как нефармакологического метода терапии в современной медицине.

Несмотря на ряд нерешенных методических вопросов, практически 40-летний опыт лечения пациентов персонализированными ЭД, построенными по результатам тестов на ПН, показал несомненную клиническую эффективность и перспективность данного направления в лечении ряда неинфекционных персистирующих заболеваний [17–27].

Врачам-клиницистам, не являющимся специалистами в лабораторной диагностике, в отсутствие четко установленных понятий, терминологии и стандартов сложно разобраться в правомерности и диагностической значимости многочисленных коммерческих тестов на ПН, появляющихся на рынке медицинских услуг под разными названиями. Поэтому большинству практикующих врачей трудно оценивать корректность сравнения результатов тестирования одного пациента разными тестами на ПН, судить об объективности математической модели представления результатов тестирования, о погрешностях различных методов тестирования, о критериях эффективности ЭД и адекватности полученных результатов.

Нет ответа и на главные вопросы: что реально отражает результат тестирования и как правильно применять его в клинической практике. Ситуация осложняется еще тем, что используемые различными лабораториями подходы и методики обработки данных различных тестов на ПН в большинстве случаев некорректны, интерпретация данных произвольна, а в ряде случаев принципиально неверна. Отсутствие единого методического подхода к базовым принципам тестирования, наряду с принципиально неверным подходом к обработке и интерпретации данных, обусловили появление ряда «научных» и «околонаучных» работ, в которых «теоретически» доказывается практическая бесполезность и неприменимость подобных методов тестирования, отнесенных к области «альтернативной медицины» или к чисто коммерческим услугам, использующим модный тренд и не имеющим никакого научного обоснования [28–40]. Авторы сочли своим долгом отметить также тот факт, что ряд мировых диетологических и аллергологических ассоциаций и обществ негативно настроены по отношению к данным тестам. Отчасти этот факт можно объяснить позицией классической диетологии, до последнего времени полностью игнорировавшей влияние иммунной системы на процессы пищеварения, а также исторически сложившимися условиями внедрения тестов на ПН в уже существующее регуляторное поле с разработанными и утвержденными ВОЗ стандартами и протоколами, относящимися к классической аллергии немедленного типа. Отчасти — недопониманием сути и физической модели тестирования, а также отсутствием четко сформированной идеологии и методики тестирования. Все это в совокупности обусловило появление и существование определенного негативного поля восприятия как тестов на ПН, так и методики лечения НПЗ персонализированными ЭД. Необходимо также понимать, что развиваемые методы нефармакопического лечения НПЗ, базирующиеся на результатах тестов на ПН, противоречат тренду современной медицины, ориентированной на применение фармацевтических подходов, и не могут не вызывать негативной реакции у ряда диетологических и медицинских сообществ, особенно в США [35–36].



Задачей данной главы является представление разработанной авторами физически корректной модели тестирования индивидуальных реакций *гиперчувствительности Тип III* к представительной выборке ПАГ, характерной для определенной пищевой среды. На основе сравнительного анализа современных тестов на ПН разработан единый подход к решению метрологических задач *иммунодиетологии* на основе физически корректной методики обработки результатов тестирования. В качестве базового теста использован многокомпонентный иммуносорбентный ферментный анализ (ИФА) на специфические иммуноглобулины класса G, международная аббревиатура — ELISA IgG (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) [41–44]. Описана методика нахождения физически корректного индивидуального критерия «*норма — аномалия*», позволяющего с минимальной погрешностью идентифицировать ПАГ(i), индуцирующие аномально высокие амплитуды ИО. Представлена методика количественной оценки степени *пищевой адаптации* отдельного индивидуума к набору тестируемых ПАГ, а также методика определения тренда в лечении пациентов ЭД на основе сравнения характеристик регистрируемого интегрального IgG ИО в графическом и численном виде до и после ЭД [45].

1.1. Глоссарий

Антиген (англ. *antigen* от *antibody-generator* — «производитель антител») — любое вещество, которое организм рассматривает как чужеродное или потенциально опасное и против которого организм обычно начинает вырабатывать собственные антитела (иммунный ответ).

Антитела (иммуноглобулины, ИГ, Ig) — белковые соединения плазмы крови, образующиеся в ответ на введение в организм человека бактерий, вирусов, белковых токсинов и других антигенов. Связываясь с активными участками (центрами) бактерий, грибов или вирусов, антитела нейтрализуют выделяемые ими токсические вещества, препятствуют размножению, обеспечивают их разрушение в реакциях фагоцитоза.

Вариационный ряд — статистический ряд, показывающий распределение изучаемого явления по величине какого-либо количественного признака.

Генеральная совокупность — **совокупность** всех мысленно возможных объектов данного вида, над которыми проводятся наблюдения в целях получения конкретных значений определенной случайной величины. **Выборка** или **выборочная совокупность** — часть генеральной совокупности элементов, которая охватывается экспериментом (наблюдением, опросом).

Гиперчувствительность (*hypersensitivity*) — повышенная чувствительность организма к определенным веществам — антигенам. Опосредуется специфическими рецепторами или антителами, находящимися в свободном состоянии или связанными с мембранами клеток, участвующих в иммунной защите или

иммунном ответе. Может определенное время иметь латентное присутствие и не проявляться клиническими реакциями. Гиперчувствительность связана с количественными характеристиками антигенов, такими как доза (дозозависимость). Чаще гиперчувствительность является основой развития патологических (аномальных) реакций иммунной системы (ИС) на различные антигены. В таком случае гиперчувствительность — это состояние организма, при котором защитные механизмы иммунной системы, направленные на охрану постоянства внутренней среды организма, не справляются с выводом продуктов метаболитов патологических иммунных реакций из организма в условиях включения всех выделительных систем (почки, легкие, ЖКТ, слюнные железы, кожа).

Гиперчувствительность Тип I — анафилактический тип или немедленный. В иммунном ответе на антиген синтезируются иммуноглобулины класса E (IgE), они циркулируют в свободном состоянии и далее фиксируются на Fc-рецепторах, расположенных на базофилах, эозинофилах, тучных клетках. Повторные попадания антигена вызывают его связывание с фиксированными антителами IgE и ответную дегрануляцию клеток с выбросом медиаторов воспаления, прежде всего гистамина.

Гиперчувствительность Тип II — цитотоксический тип или гиперчувствительность отсроченного типа. Поддерживается специфическими высокоаффинными IgG 1, 2, 3 и специфическими низкоаффинными IgM, участием системы белков комплемента. Реакции ГЧ Тип II — это цитотоксические реакции, происходящие, когда антитело реагирует с антигенным компонентом клетки, или антигеном, или гаптеном на поверхности клетки. Реакция «антиген — антитело» может активировать в этом случае цитотоксические клетки (Т-киллеры, макрофаги). В результате реакции ГЧ Тип II образуются комплексы, расположенные на мембране клеток-мишеней (или корпускулярных АГ): АГ + IgG 1, 2, 3 (или IgM) + C1q ... C5-9, за которым следует лизис АГ (или клеток крови).

Гиперчувствительность Тип III — иммунокомплексный тип. Реакции ГЧ Тип III — это иммунокомплексные реакции, связанные с образованием комплексов в составе антиген + специфическое антитело + компонент комплемента в состоянии циркуляции (реакции ГЧ Тип III). Антителами выступают специфические иммуноглобулины классов G (IgG), M (IgM), A (IgA). Образующиеся циркулирующие иммунные комплексы должны быть элиминированы из организма с главной целью — выведение антигена. При хронической нагрузке антигенами и при активном их образовании циркулирующие иммунные комплексы способны фиксироваться на рецепторах эндотелия мелких сосудов и клетках систем элиминации выделительных систем и вызывать воспалительные реакции к разрушенным аутоантигенам (собственным белкам) и структурам организма.



Иммунодиетология™ — 1) термин, введенный авторами для обозначения нового направления иммунологии, изучающего различные этапы взаимодействия пищевых антигенов с иммунной системой; 2) зарегистрированный товарный знак (ТМ) компании ООО «Иммунохелс Рус» (РФ). Свидетельство на товарный знак № 666287.

Иммуноферментный анализ (ИФА) (англ. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay — ELISA*) — лабораторный иммунологический метод, в основе которого лежит специфическая реакция «антиген — антитело», а определение образующегося комплекса производится благодаря ферментативной реакции окисления красителя.

Кластерная выборка (cluster sample) — метод извлечения выборки, основанный на предварительном разделении генеральной совокупности на относительно компактные структурные части (кластеры, гнезда).

Критерий «норма — патология» — граница выбранного референтного интервала, охватывающего понятие нормы.

Критерий «норма — аномалия» — граница раздела между сплошной и дискретной частями функции плотности распределения вероятности (ФПРВ) в тесте (ELISA IgG)n.

Оптическая плотность (англ. *optical density*) — безразмерная величина. Определяется как мера ослабления света прозрачными объектами. Вычисляется как десятичный логарифм отношения потока излучения, падающего на объект, к потоку излучения, прошедшего через него.

Пищевая аллергия (*food allergy*) — персонализированная клиническая реакция, опосредованная клеточными и гуморальными механизмами гиперчувствительности иммунной системы по отношению к определенным пАГ. Проявляется в виде воспалительных реакций по механизмам *гиперчувствительности Тип I* иммунной системы на белки или компоненты пищи, опосредованных иммуноглобулинами класса E (IgE).

Пищевые антигены (пАГ) — макромолекулярные частицы, имеющие биохимические свойства соответствующего пищевого продукта.

Пищевые антигены — иммуноантагонисты пАГ(i) — пАГ, вызывающие аномальные реакции ИС в кровотоке (реакции гиперчувствительности).

Пищевая непереносимость (*food intolerance*) — 1) патологические реакции, возникающие на пищу или ее ингредиенты в результате генетических факторов и/или нарушения физиологических этапов пищеварения, которые запускают вторичные воспалительные реакции с участием иммунной системы; 2) коммерческий термин, обозначающий суммарный комплекс патологических реакций на пищу, не принимающий во внимание закономерности системного иммунного воспаления. В связи с этим были введены и широко используются различные *тесты на пищевую непереносимость*, характерные для определенной фазы взаимодействия пАГ с ИС.

Представительная (репрезентативная) выборка (англ. *representative sample*) — выборка, отражающая специфику генеральной совокупности и по составу, и по индивидуальным характеристикам включаемых субъектов.

Ранжированный ряд — распределение отдельных единиц совокупности в порядке возрастания или убывания исследуемого признака.

Референтный (референсный) интервал (РИ) — ограниченный референтными пределами и статистически охарактеризованный диапазон значений результатов лабораторных исследований определенного анализа («маркера» теста), полученных при обследовании одного индивидуума или группы лиц, отобранных по специальным критериям; часто интервал, который определяет 95%-й предел референтных значений, полученных в референтной популяции.

Функция плотности распределения вероятности (ФПРВ, англ. PDF — Probability Density Function) характеризует **плотность**, с которой распределяются значения случайной величины в данном интервале. Эта **функция** называется **плотностью распределения** (иначе — «плотностью вероятности») непрерывной случайной величины.

Чувствительность медицинского теста S1 отражает долю положительных результатов, которые правильно идентифицированы как таковые (иными словами, чувствительность диагностического теста показывает вероятность того, что больной субъект будет классифицирован именно как больной), **S1** — число больных, классифицируемых как больные / общее число тестируемых больных.

Ранжированный вариационный ряд — это распределение отдельных единиц совокупности в порядке возрастания или убывания исследуемого признака. По характеру вариации различают дискретные (прерывные) и непрерывные признаки.

Специфичность медицинского теста S2 отражает долю отрицательных результатов, которые правильно идентифицированы как таковые (т.е. вероятность того, что небольшие субъекты будут классифицированы именно как небольшие), **S2** — число здоровых, классифицируемых как здоровые / общее число здоровых.

Специфичность метода измерения подразумевает безошибочность диагностики именно требуемой физической величины или параметра: если результат ИФА положительный, значит, найдены именно те антитела или антигены, которые предполагались, а не какие-то другие.

Тесты на пищевую непереносимость — общепринятое определение для всех тестов, в основе которых лежит исследование процессов взаимодействия набора тестируемых ПАГ с кровью или сывороткой крови в ситуации *in vitro*. В реальности диагностируется амплитуда иммунно или клеточно опосредованных реакций иммунной системы на ПАГ. Цель тестирования — выявление и идентификация ПАГ-иммуноантагонистов, вызывающих аномальные реакции

иммунной системы (реакции гиперчувствительности) с последующей элиминацией из рациона питания на основе элиминационной диеты (ЭД).

Частотная гистограмма — представление статистических данных в графическом виде — в виде столбчатой диаграммы. ЧГ показывает частоту появления измеренных значений параметров объекта. Высота каждого столбца указывает на частоту появления значений параметров в выбранном диапазоне, а количество столбцов — на число выбранных диапазонов.

Чувствительность метода измерения — характеристика метода в виде наименьшего значения изменения физической величины, начиная с которого может осуществляться ее измерение данным средством. Под чувствительностью ИФА понимается та минимальная концентрация определяемого реагента, при которой заметно различие в величине сигнала этой концентрации и образца, заведомо не содержащего определяемый реагент (отрицательный контроль). Эта разница в величине сигналов должна составлять 2–3 величины стандартного отклонения (СО) для отрицательного контроля.

§2. Аналитический обзор современных тестов на ПН

2.1. Классификация тестов по типу маркера реакции

История возникновения так называемых тестов на ПН берет начало в 30-х годах прошлого столетия, когда американский врач Герберт Ринкель (Herbert Rinkel) обнаружил существование замедленных патологических реакций на продукты питания (англ. *adverse reactions to food*) [46, 47]. Это явление он назвал замедленной или скрытой аллергией (англ. *delayed or hidden food allergy*) по аналогии с уже известными аллергическими реакциями немедленного типа, опосредованными иммуноглобулинами класса Е (IgE) [1]. Методика диагностики *замедленной аллергии* сводилась к последовательной проверке воздействия различных продуктов на организм с последующим исключением продуктов-антагонистов, инициирующих патологические реакции. Недопустимо большая для скрининговых исследований длительность подобной диагностической процедуры, известной как тест-провокация (англ. *challenge or provocation test* [48]), способствовала разработке в 80-х годах прошлого века ряда экспресс-методов диагностики, в которых лабораторным путем *in vitro* воспроизводилась модель взаимодействия различных ПАГ с одинаковыми образцами крови или сыворотки конкретного человека и регистрировалась «реакция крови» на взаимодействие с каждым из тестируемых ПАГ. Разработанные различные методы тестирования в совокупности с методиками обработки данных тестов позволяли экспериментальным путем идентифицировать ряд ПАГ, инициирующих аномально высокие амплитуды выбранного маркера определенного типа теста. Классификация

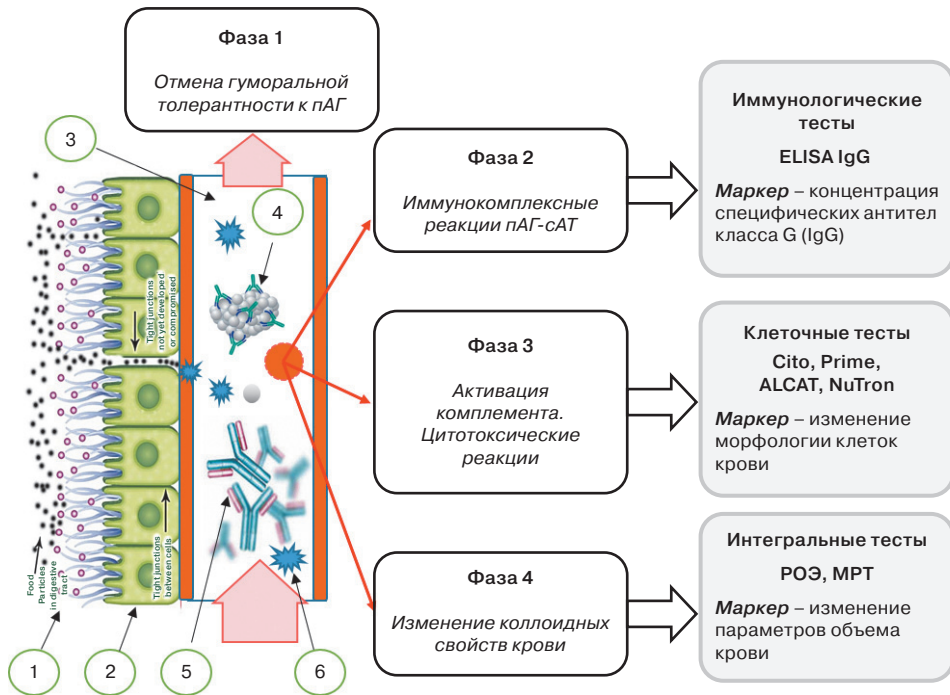


Рис. 3.1. Классификация тестов на ПН по типу маркера исследуемой реакции: 1 — ПАГ в составе бактериальной флоры и различных патогенов ЖКТ, 2 — кишечный барьер, 3 — кровеносный сосуд, 4 — циркулирующие иммунные комплексы (ПАГ-сАТ), 5 — антитела (АТ), 6 — ПАГ в крови

современных тестов на ПН проведена авторами именно на основе селекции маркеров реакций взаимодействия ПАГ с кровью, непосредственно регистрируемых в лабораторных экспериментах *in vitro*.

Исходя из данного подхода, все современные инструментальные тесты на ПН можно условно разделить на три группы (рис. 3.1): *клеточные* тесты, *иммунологические* тесты и *интегральные* тесты. Схематически позиционирование всех групп тестов соотносено с соответствующими фазами реакций, происходящих в крови при попадании ПАГ в кровеносную систему (рис. 3.1).

2.1.1. Клеточные тесты (КТ)

Исторически клеточные тесты (КТ) были первыми технологическими тестами, внедренными в клиническую практику. Объект исследования КТ — цитотоксические реакции (*hypersensitivity Type II reactions*) — фаза 3 (рис. 3.1). Физический смысл регистрируемой в эксперименте величины, или *маркера* теста, — концентрация или распределение по размерам клеток крови (лейкоцитов, нейтрофилов и т. д.) с нарушенной в результате цитотоксических реакций (лизис) морфологией клеток крови (глава 2, п. 8.1). Методика КТ сводится к оценке изменений морфологии или метрических характеристик клеток крови (распределения

по размерам, объемам, повреждениям) после взаимодействия с ПАГ по сравнению с референтным образцом нативной крови, в которой отсутствует ПАГ (экстракт пищевого продукта).

В процессе экспериментов *in vitro* измеряется амплитуда маркера, характерного для регистрируемого клеточно опосредованного ИО, инициируемого тестируемым ПАГ. Приведем краткое описание наиболее известных методов.

Cito (Citotoxic) Test

Cito (Citotoxic) Test — практически первый технологический метод диагностики ПН, который был разработан в 60-х годах прошлого века (*W. T. Bryan и M. P. Bryan*) [49, 50] и получил название «лейкоцитотоксический тест» (цитотоксический тест). В основе теста лежит исследование морфологии лейкоцитов и эритроцитов в образцах крови *in vitro*, смешанных с экстрактами различных продуктов, лекарственными препаратами или любыми химическими веществами. Инструментом исследования является микроскоп, регистратором — человеческий глаз. Физическими параметрами, измеряемыми в процессе тестирования, являются абсолютное число поврежденных клеток крови (лейкоцитов, эритроцитов) и относительный размер локальной области зоны наблюдения, заполненной измененными клетками крови в пределах поля зрения микроскопа [50].

Prime Test

Prime Test был разработан Марком Ловендэйлом (*M. Lovendale*) в США в 1996 г. в Preventive Care Center (California) и является технологической модификацией *Cito (Citotoxic)* теста [19]. Метод основан на оценке индивидуальной реакции клеток крови (лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов), происходящей при

Реакция белых клеток крови

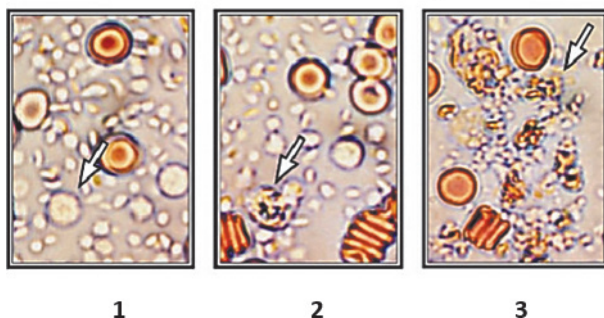


Рис. 3.2. Снимок (1) — здоровые лейкоциты при взаимодействии с ПАГ, нет никакой замедленной аллергической реакции. Снимок (2) показывает лейкоциты человека во время замедленной аллергической реакции на кукурузу. На снимке (3) показано, что осталось после сильной реакции на кукурузу. Все лейкоциты этого человека на тестовом слайде мертвы

Реакция красных клеток крови

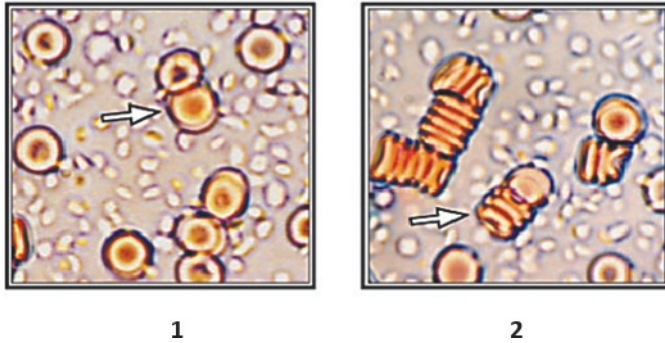


Рис. 3.3. Снимок (1) — здоровые эритроциты до взаимодействия с ПАГ. На снимке (2) показано, что происходит с эритроцитами во время замедленной аллергической реакции. Эритроциты слипаются, что препятствует их складыванию пополам, и это блокирует их поток через капилляры, что вызывает много серьезных проблем со здоровьем

взаимодействию с ПАГ продуктов питания. Регистрация клеток до и после взаимодействия с ПАГ ведется с использованием цифрового микроскопа, обеспечивающего как минимум 400-кратное увеличение. В одном тесте тестируется 50–150 продуктов питания. Если в течение часа происходит разрушение лейкоцитов (рис. 3.2) или эритроцитов (рис. 3.3), считается, что данный продукт вызывает у пациента патологическую реакцию замедленного типа.

Общий вид клеток крови до и после реакции с ПАГ для «хорошо» и «плохо» переносимых продуктов на показан на рис. 3.4.

Обработка данных и определение критерия «норма — патология» в КТ производится следующим образом: результат оценивается по шкале от 0 до 4, где 0 — нет разрушения клеток, продукт можно употреблять; разрушение менее 25% лейкоцитов — продукт исключается из употребления на два месяца;

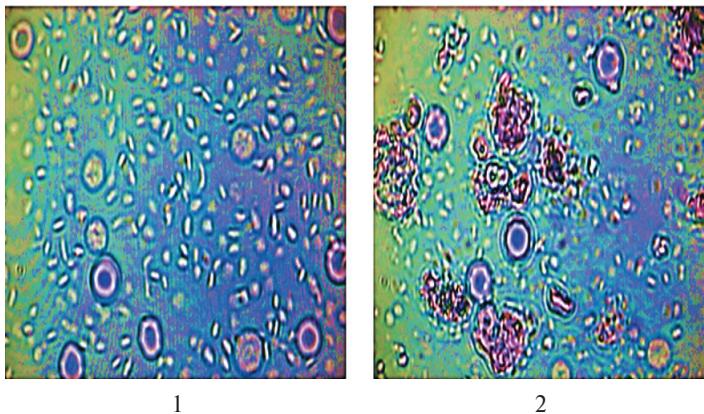


Рис. 3.4. Продукты: 1 — хорошо переносимые, 2 — плохо переносимые

разрушение более 50% лейкоцитов — продукт исключается из употребления на 3–4 месяца; разрушение более 90% лейкоцитов — продукт исключается из употребления на 6–8 месяцев и вводится в рацион только после повторного теста. По результатам КТ продукты с более высоким процентом положительных реакций в американской выборке — это дрожжи, пшеница, капуста, арахис, соевые бобы, шоколад, помидоры, кофе, тунец, курица, говядина, молочные продукты (коровье молоко) (рис. 3.5).

Преимуществами всех модификаций цитотоксических тестов являются простота и дешевизна инструментария, возможность исследования процессов взаимодействия образцов крови с практически любыми химическими субстанциями. Несомненным преимуществом КТ является также прямая возможность наблюдения последствий эффектов взаимодействия экстрактов пищевых продуктов с различными клетками крови. К недостаткам КТ-тестов относятся: низкая воспроизводимость результатов (достоверные данные о специфичности и чувствительности отсутствуют), длительное время единичного анализа (высококвалифицированный и хорошо обученный врач-лаборант, использующий цифровой микроскоп с увеличением в 400 раз, необходимый для визуального наблюдения за характером разрушения лейкоцитов, может сделать не более одного теста на 50 пищевых продуктов за час), ручная обработка результатов измерений.

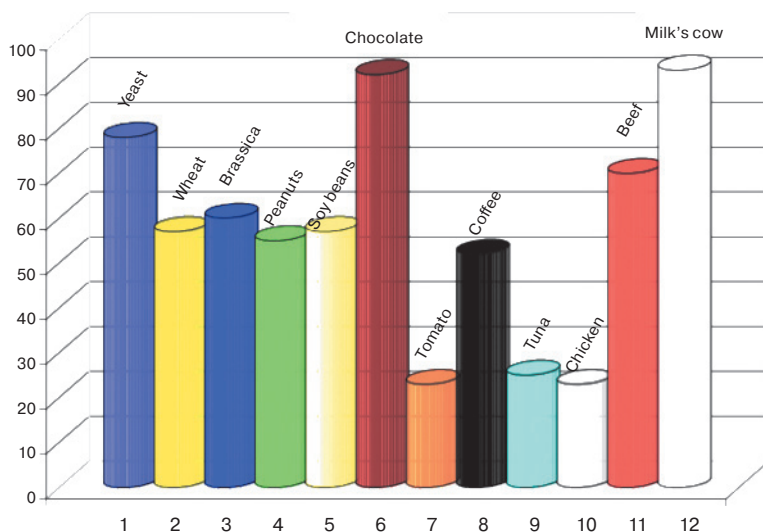


Рис. 3.5. Частота проявляемости патологических реакций на ПАГ по данным КТ в представительной группе пациентов (США, выборка): 1 — дрожжи, 2 — пшеница, 3 — крестоцветные, 4 — арахис, 5 — соя, 6 — шоколад, 7 — помидоры, 8 — кофе, 9 — тунец, 10 — курица, 11 — мясо, коровье молоко (рис. 3.2–3.5 адаптированы из www.nutritioncenteritalia.com, Hidden Food Allergy Test)

Недостатком КТ следует признать и необходимость закупки дорогостоящих импортных кассет с экстрактами продуктов, что обуславливает высокую стоимость теста и ограничивает широту использования. Недоумение вызывает тот факт, что при развитой технологии обработки изображений не разработан и не внедрен в практику автоматический анализ результатов измерений, основанный на измерении оптической плотности или исследовании спектров пространственных частот изображений, что, несомненно, сделало бы КТ значительно более конкурентоспособными на рынке диагностики ПН. Вопрос автоматизации процессов измерения в КТ был решен в наиболее известном из всех «клеточных» тестов — тесте ALCAT.

ALCAT-тест (Antigen Leukocyte Antibody Test)

ALCAT-тест был разработан в American Medical Testing Laboratories в США в 90-х годах и в настоящее время представлен на мировом рынке компанией Cell Science Systems (ALCAT Diagnostic Systems) [53–55]. *NuTron*, или *NOVO*-тест, является технологической модификацией ALCAT [56]. В тесте ALCAT маркером является величина изменения линейных размеров или распределения по размерам лейкоцитов (гранулоцитов) в результате взаимодействия образца крови с пищевыми экстрактами. Образец цельной крови собирают в пробирку, содержащую цитрат для предотвращения свертывания. Цитратную кровь хранят при комнатной температуре в течение 36 часов. Равные количества суспензии крови распределяют в нескольких кюветах, содержащих экстракты тестируемых продуктов и контрольные образцы (рис. 3.6). Суспензии крови с экстрактами отсасывают из каждой кюветы с помощью вакуумного насоса и пропускают через модифицированный счетчик Коултера, в котором осуществляется определение размеров и объема частиц по аналогии с известными принципами проточной цитометрии (рис. 3.6) [57].

ALCAT-тест имеет европейские сертификаты ISO N13485:2003, ISO N13485:2003. К недостаткам теста относятся: низкая воспроизводимость результатов, длительное время единичного анализа, отсутствие возможности исследования динамики (числовое или графическое сравнение результатов тестирования до и после ЭД, невозможность проведения анализа с применением технологии «пятен сухой крови» (DBS Technology)) [58–60]. Измерения размеров частиц основаны на изменении электрического сопротивления цепи при движении частицы в ламинарном потоке через малую диафрагму (рис. 3.6). Электрические импульсы от клеток крови подсчитываются специальным компаратором, соединенным с РС. Компьютерная программа позволяет получать распределение клеток по размерам и вычислять все статистические моменты распределений до и после взаимодействия образцов крови с экстрактами продуктов (рис. 3.7).

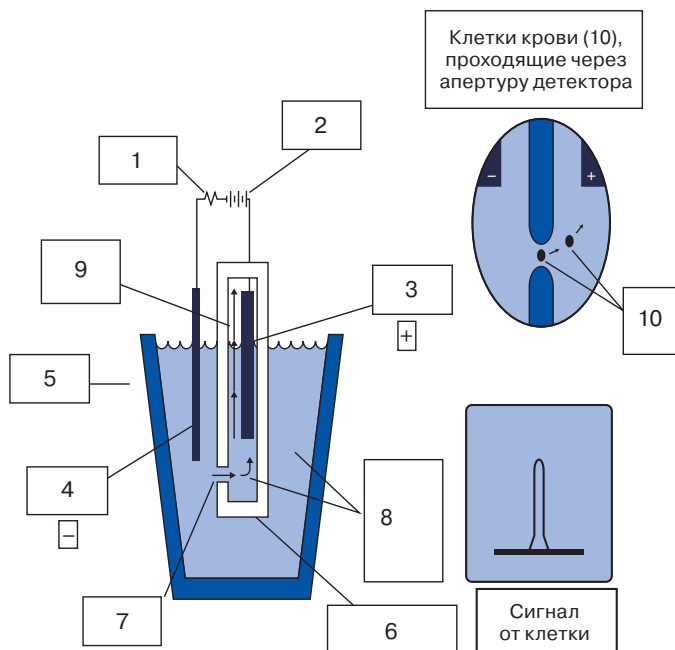


Рис. 3.6. Схема проведения ALCAT-теста: 1 — реостат, 2 — источник питания, 3 — внутренний электрод, 4 — внешний электрод, 5 — камера, 6 — детекторная камера, 7 — апертура детектора, 8 — клетки крови, растворенные в электролите, 9 — постоянный проток электролита через детектор, 10 — клетки крови (адаптировано из работы *Roger Davis Deutsch, The Right Stuff: Use of Alcat Testing to Determine Dietary Factors Affecting Immune Balance, Health, and Longevity* // Cell Science Systems, 2015)

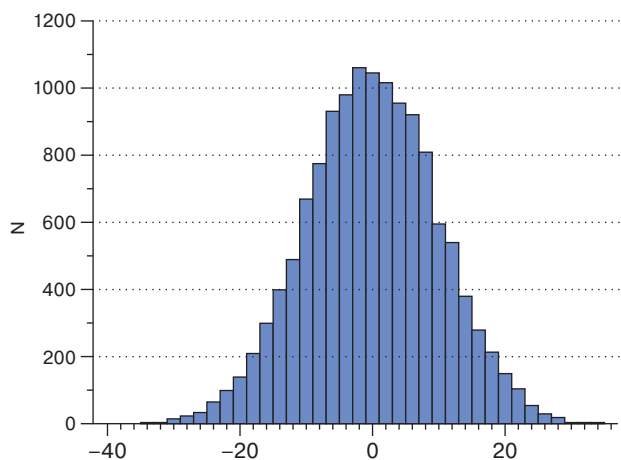


Рис. 3.7. Гистограмма распределения частиц крови по размерам: ось Y — количество частиц, ось X — отклонение от среднего размера

Таблица 3.1. Эффективность элиминационных диет по результатам теста *ALCAT*

Симптомы	Процент положительных результатов
Мигрень	78 %
Артриты	77 %
Экзема	67 %
КЖТ	71 %
Хроническая усталость	71 %
Диарея	73 %
Хронические синусные инфекции	62 %
Гипертония	62 %
Сахарный диабет (II тип)	68 %

В тесте *ALCAT*, как и в *Cito-* (*Citotoxic*), *Prime*-тестах, обработка данных производится по 4-зональной модели с обозначениями зон: 0, 1+, 2+, *MPOS* (подробнее о зональной модели см. в §3).

Эффективность элиминационных диет по результатам теста *ALCAT* в лечении НПЗ приведена в табл. 3.1.

2.1.2. Иммунологические тесты

В исторически сложившейся терминологии тест на ПН принято называть иммунологическим, если регистрируемая в тесте величина является маркером специфического гуморального иммунного ответа [1–4]. В иммунологических тестах (ИТ) подобным маркером являются специфические к тестируемому пАГ иммуноглобулины класса G (сIgG) или подкласса G-(сIgG4) [15, 16, 23]. Выбор данного класса антител (АТ) в качестве маркера в ИТ основан на следующем: иммуноглобулины класса G (IgG) составляют 70–80% от всех иммуноглобулинов крови и играют основополагающую роль в обеспечении длительного гуморального иммунитета. Иммуноглобулины класса G (IgG) являются основными антителами вторичного ИО на большинство антигенов, проявляющегося в виде иммунопатологических реакций III типа (*hypersensitivity Type III reactions*). Таким образом, объект исследования ИТ — это иммунокомплексные реакции (*hypersensitivity Type III reactions*), фаза 2 (рис. 3.1). Регистрируемый в эксперименте параметр или *маркер* теста — концентрация специфических к тестируемому пАГ антител (сАТ), как правило, специфических иммуноглобулинов класса G (сIgG) или подкласса G4 (сIgG4). В процессе экспериментов *in vitro* измеряется амплитуда маркера, характерного для регистрируемого IgG-опосредованного ИО, инициируемого тестируемым пАГ.

Величина концентрации С (мкг/мл), специфических к данному пАГ иммуноглобулинов, характеризует амплитуду вторичного иммунного ответа (ИО) ИС к пАГ на начальной стадии взаимодействия пАГ с кровью. При этом ИС

способна «запоминать» антиген, в частности ПАГ, с которым ранее контактировала, и быстро реагировать на его повторное поступление в организм, что делает принципиально возможным повторное тестирование и сравнение результатов тестов, проведенных через определенный промежуток времени. В качестве инструмента тестирования иммуннокомплексных реакций ПАГ-сАТ *in vitro* в иммунодиетологии используется иммуносорбентный ферментный анализ (ИФА) на IgG, широко используемый в аллергологии и иммунологии для диагностики иммунных реакций типа «антиген — антитело» с высокой избирательностью, воспроизводимостью и специфичностью [41, 63–64].

Диагностика индивидуальных реакций *гиперчувствительности Тип III* к ПАГ проводится в лаборатории в ситуации *in vitro* путем смешивания образца крови (или сыворотки крови) с набором ПАГ, который является представительной выборкой ПАГ локальной пищевой среды. Типичный алгоритм подобного

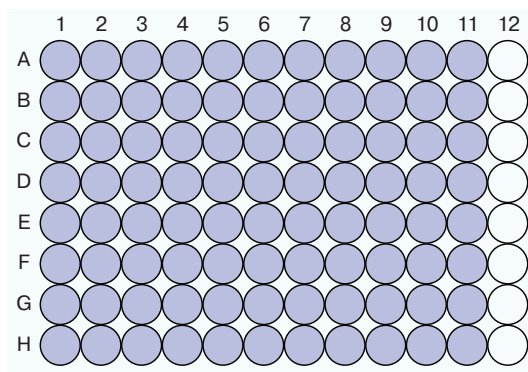


Рис. 3.8. 96-луночная плата с сорбированными ПАГ

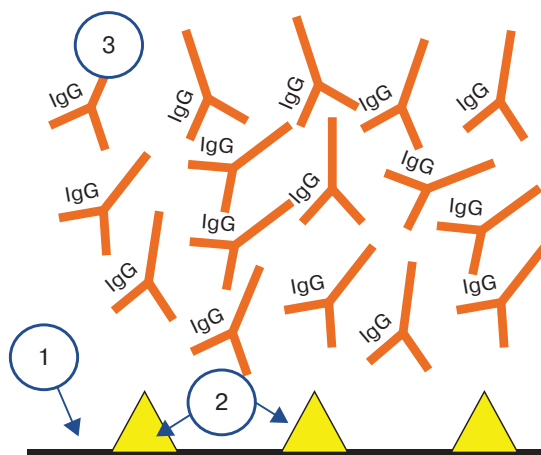


Рис. 3.9. Добавление сыворотки крови в лунки с сорбированными ПАГ: 1 — подложка платы, 2 — сорбированные АГ, 3 — свободные АТ (IgG)

эксперимента следующий: на стандартную иммунологическую панель (ИП) с 96 лунками (рис. 3.8) наносятся, как правило, 90 пАГ и шесть калибраторов. Затем в лунки с сорбированными пАГ добавляется сыворотка крови, которая содержит специфические антитела к пАГ, сорбированным в лунках (рис. 3.9).

Первая реакция происходит между определяемым IgG и очищенным пАГ, фиксированным к поверхности лунок тест-системы (рис. 3.10). Для выявления образовавшихся иммунных комплексов (ИК) проводят вторую реакцию, в которой в качестве антигена выступает связавшийся специфический IgG, а в качестве антител к нему — конъюгат, представляющий собой Ig к соответствующему Ig человека, меченый ферментом — пероксидазой хрена (рис. 3.10).

Затем проводят стандартную процедуру иммуноферментного анализа ELISA IgG на специфические к исследуемым пАГ антитела (иммуноглобулины) класса G (IgG) [41]. Меченые энзимом САТ связываются с ранее образованными комплексами пАГ-сАТ. Далее происходит ферментативная реакция, катализируемая ферментной частью молекулы конъюгата (рис. 3.11). Субстратом данной реакции служит бесцветное вещество — хромоген, который в ходе реакции образует окрашенное вещество. Инкубация с раствором субстрата ТМВ (тетраметилбензидин) приводит к появлению синей окраски раствора.

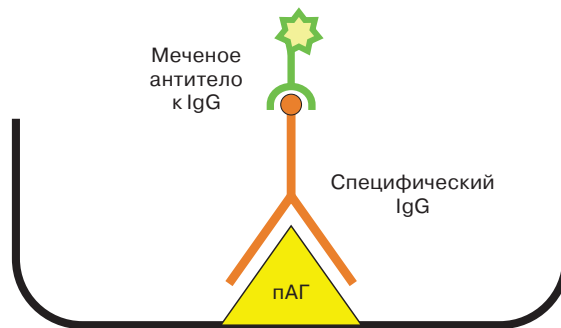


Рис. 3.10. Схема ИФА

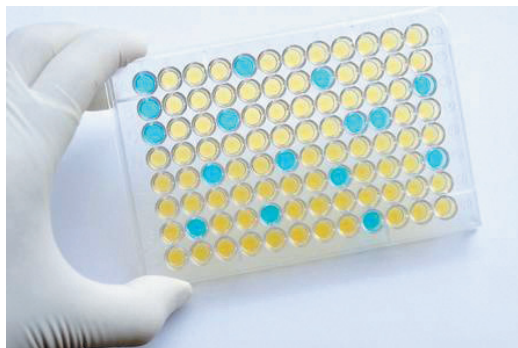


Рис. 3.11. Плата с пАГ после ИФА

После остановки реакции цвет раствора меняется на желтый, при этом интенсивность желтой окраски в каждой лунке тест-системы пропорциональна концентрации специфических к данному ПАГ антител, что позволяет связать оптическую плотность (ОП) жидкости в лунке с концентрацией cIgG.

После стандартной процедуры ИФА (ELISA IgG) иммунологическая панель проходит стадию сканирования на спектрофотометре, соединенном с компьютером. Необходимо отметить, что в иммунологических тестах измеряются безразмерные величины оптической плотности — ОП

(англ. *optical density* — OD) (рис. 3.12). Поскольку величины концентраций cIgG нелинейно связаны с измеряемой величиной ОП, то для линеаризации конечных результатов фотометрирования строят калибровочную кривую по величинам ОП для известных концентраций неспецифических (общих) IgG (рис. 3.13). Размерность конечных результатов величин концентраций специфических IgG получается именно в результате линеаризации экспериментальных данных на основе калибровочной кривой [65]. Как правило, конечные результаты теста

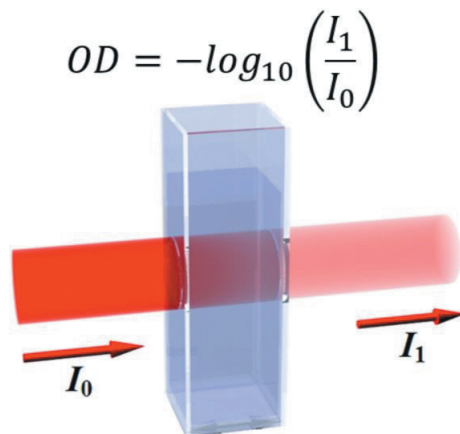


Рис. 3.12. Определение оптической плотности (OD): I_0 — интенсивность входного пучка света, I_1 — интенсивность света, прошедшего через образец

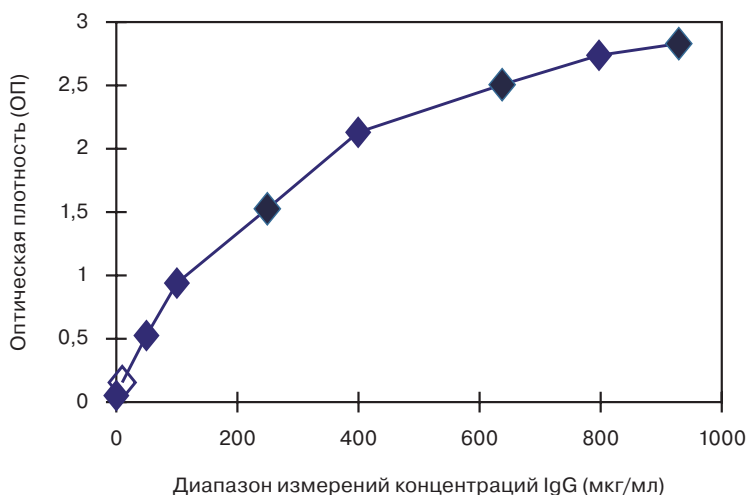


Рис. 3.13. Типичная кривая зависимости ОП (OD) (ось Y) от величин концентрации C (мкг/мл) выбранных калибраторов (ось X)

ELISA IgG представляются в координатах «ПАГ — величина концентрации сIgG», а затем обрабатываются в соответствии с принятой процедурой.

В настоящее время тест ELISA IgG, или York Test (по имени разработчика York Nutritional Laboratories, Inc., UK), является наиболее часто используемым тестом на ПН в международной клинической практике. Этот тест известен и маркируется на рынке РФ под различными коммерческими брендами: «Имупро300» (Германия), «Биомерика» (США), «Инвитро» (РФ), «Иммунохелс» (РФ), «Алутест» (РФ), «Д-р Фуке» (Германия), Hemotest (Israel), G-test и пр.

К одним из лучших мировых лабораторий, имеющих филиалы в различных странах мира, относятся York Nutr. (UK), US BioTek, Genova Diagnostic, MetaMetrix (USA), R-Biopharm (Dr Fooker), ImuPro (Germany). К новейшим разработкам относится модификация York Test, известная как Pinner Test, в которой вместо стандартной иммунологической панели использованы специальные микроплааты для тест-системы ELISA IgG [63]. К достоинствам тестов ELISA IgG, по зарубежным литературным данным, относятся: высокая чувствительность — 92–95 %, специфичность 86–89 %, воспроизводимость 95–97 %, возможность исследования динамики изменений состояний ИС до и после ЭД [45]. К конкурентному преимуществу теста относится возможность работы с микроколичествами (менее 5,0 мкл) «сухой крови» или сыворотки с использованием технологии «пятен сухой крови» (DBS Card Technology) (рис. 3.14–3.15) [58–60]. Для проведения теста ELISA IgG на 96–130 ПАГ достаточно 3–5 мкл крови из пальца (рис. 3.15). Кровь наносится на специальную карту (рис. 3.15), сушится, а карта с «пятнами сухой крови» (рис. 3.16) может храниться в течение 60 дней и быть отослана в конверте по почте в любую точку мира.

Многочисленные сравнения результатов тестирования образцов «сухой крови» с образцами венозной крови показали практически полное их совпадение.



Рис. 3.14. Прокалывание кожи пальца микроланцетом



Рис. 3.15. Капля крови после прокалывания

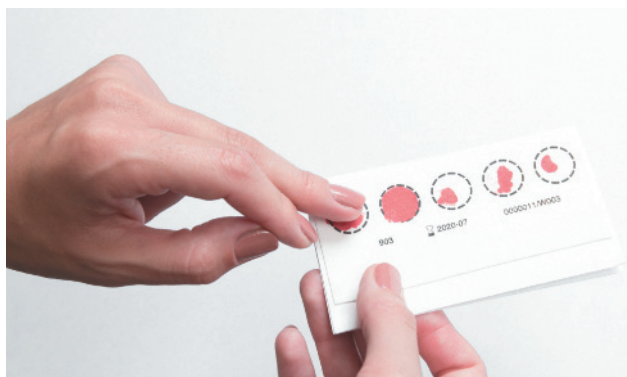


Рис. 3.16. Нанесение крови на абсорбционный фильтр

Наиболее значимые научные исследования последних лет по выявлению корреляций между результатами теста и симптомами ряда конкретных НПЗ приведены в работах [66–70].

В табл. 3.2 приведены данные исследований, проведенных на представительных выборках пациентов в Йоркском университете (The University of York, UK) по эффективности использования элиминационных диет (ЭД), разработанных на основе теста ELISA IgG, для лечения различных неинфекционных хронических заболеваний [66].

Таблица 3.2. Эффективность элиминационных диет по результатам York-теста

Типы заболеваний	Процент положительных результатов
Гастроэнтерологические	80 %
Респираторные	72 %
Неврологические	78 %
Дерматологические	76 %
Скелетно-мышечные	64 %
Психологические	81 %
Прочие	79 %

К недостаткам ИТ относятся: отсутствие стандартов изготовления ПАГ, невозможность тестирования органических и неорганических субстанций, которые не иммобилизуются на полистироловых платах, невозможность исследования субстанций, не образующих ИК.

2.1.3. Интегральные тесты

Термин «интегральные тесты» (ИИТ) подразумевает тот факт, что данный подкласс тестов на ПН основан на использовании маркеров, отражающих суммарный результат совокупности каскада реакций, происшедших после взаимодействия ПАГ с элементами ИС и клетками крови, т. е. целостную реакцию крови. Такова, например, регистрируемая в эксперименте *in vitro* в качестве маркера величина изменения линейного параметра реакции оседания эритроцитов крови (РОЭ-тест), или изменение соотношения объемов плазмы и коллоидной фракции крови (МРТ-тест, англ. *Mediator Release Test*). ИИТ отличаются высокой степенью неспецифичности.

Рассмотрим более подробно оба теста.

РОЭ-тест (реакция оседания эритроцитов)

РОЭ-тест был разработан группой российских ученых и врачей в 1994–1995 годах, запатентован в РФ в 1998 году и одобрен Минздравом РФ [71–73].

В РОЭ-тесте маркером является положение границы раздела плазмы и клеточной фракции (гематокрита) крови. На рис. 3.17 представлена кривая поглощения света по длине капилляра диаметром 10,0 мм после осаждения

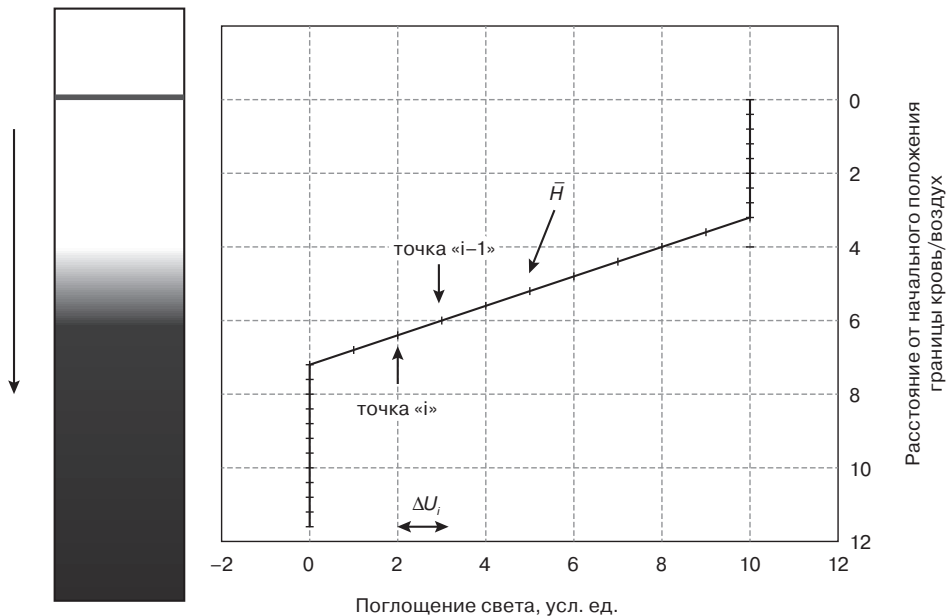


Рис. 3.17. Кривая поглощения света по длине капилляра

эритроцитов в смеси крови с экстрактом продукта. Референтным значением является положение границы раздела в капилляре с кровью без пищевого экстракта (рис. 3.18а). Внесение экстрактов различных продуктов приводит к изменению границы раздела фаз (рис. 3.18б). Амплитуда реакции вычисляется как разность положений границ раздела фаз в капилляре без ПАГ и с ПАГ (рис. 3.18). Система регистрации границы раздела фаз в РОЭ-тесте приведена на фото 3.1 [73].



Рис. 3.18. Граница раздела между сывороткой и клеточной фракцией в капилляре с кровью без ПАГ (а) и с ПАГ (б). $\Delta(k)$ — линейная разница между положениями границы раздела в капилляре с кровью (а) и в капилляре с кровью и ПАГ (б)

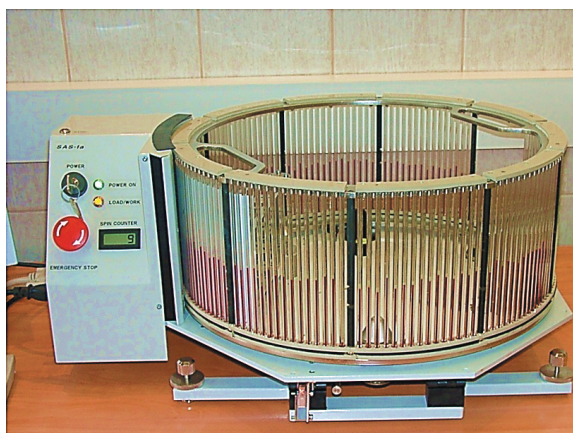


Фото 3.1. Автоматическая система регистрации границы раздела фаз в капилляре [73]

Таблица 3.3. Эффективность элиминационных диет по результатам РОЭ-теста

Симптомы	Процент положительных результатов
Мигрень	67 %
Артриты, артрозы и пр.	56 %
Кожные заболевания	61 %
КЖТ	94 %
Избыток веса	94 %
Заболевания мочеполовой сферы	58 %
Хронические синусные инфекции	62 %
Гипертония	62 %
Сахарный диабет (II тип)	68 %

Эффективность элиминационных диет по результатам РОЭ-теста в лечении НХЗ приведена в табл. 3.3.

К недостаткам РОЭ-теста относятся: низкая чувствительность при измерении положения границы раздела, недостаточная воспроизводимость результатов измерений, отсутствие возможности исследования динамики ПН (числовое или графическое сравнение результатов тестирования до и после ЭД, невозможность проведения анализа с применением технологии «пятен сухой крови» (DBS Technology) [58–60].

Отметим, что реакция оседания эритроцитов (РОЭ) является в ряде случаев критерием острого и хронического воспаления в медицине и серьезным недостатком РОЭ-теста является смещение результатов РОЭ у беременных женщин, пациентов с наличием системных заболеваний или получающих противовоспалительную стероидную и нестероидную терапию, связанную с контролем свертывающей системы крови.

MRT-тест (Mediator Release Test)

MRT-тест был разработан в 2004 г. в Oxford Biomedical Technologies, Inc. (США) [20, 74, 75]. Как и в тесте *ALCAT*, измеряется размер лейкоцитов методом проточной цитометрии с использованием рассеяния лазерного излучения на клетках крови и отношение объемов сыворотки V2 к клеточной фракции крови V1 ($V1 + V2 = V3 = \text{const}$) до (рис. 3.19a) и после (рис. 3.19б) внесения экстракта продукта в кювету с кровью.

Обработка данных ведется согласно 4-зональной модели с использованием осредненного значения реперной величины маркера. Реперные значения маркеров определяются по образцу нативной крови без экстракта продукта. По данным разработчиков, отмечается высокая чувствительность — 94,5 %, специфичность — 91,1 % и воспроизводимость — 90,0 % результатов *MRT*-теста.

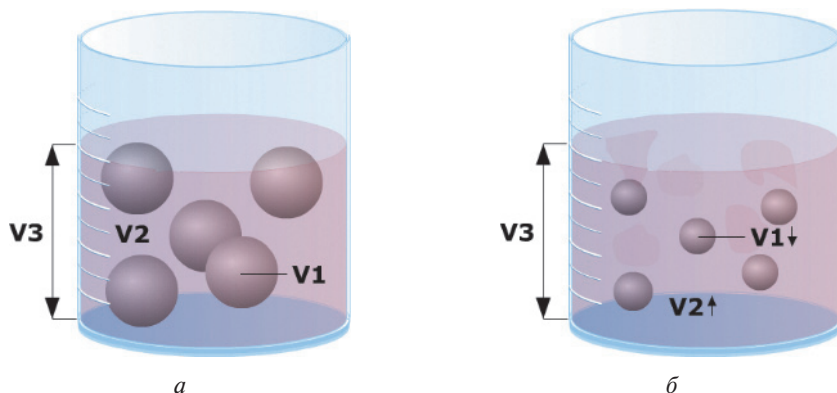


Рис. 3.19. Соотношение объемов плазмы и клеточной фракций крови до (а) и после (б) реакции с ПАГ

К недостаткам *MRT*-теста относятся: отсутствие возможности исследования динамики результатов тестирования до и после ЭД, невозможность проведения анализа с применением технологии «пятен сухой крови» (DBS Technology) [58–60].

§3. Современные подходы к определению критерия «норма — патология» в тестах на пищевую непереносимость

Анализируя обзор современных тестов на ПН, можно отметить ряд принципиальных моментов, присущих самой концепции подобного тестирования.

3.1. Физическая модель теста

Физическая модель любого теста на ПН представляет собой лабораторный эксперимент, в котором N -кратно ($N \gg 1$ — число тестируемых ПАГ) имитируется реальный процесс *однократного* взаимодействия каждого тестируемого ПАГ с образцом крови (сыворотки крови) и регистрируется амплитуда соответствующего маркера для того или иного типа специфического иммунного ответа. Таким образом, физическая модель любого теста на ПН представляет собой многократное тестирование одинаковых образцов крови или сыворотки крови индивидуума различными ПАГ, отличающимися по своим физико-химическим свойствам.

3.2. Количество ПАГ, необходимое для теста на ПН

Минимальное количество ПАГ ($N_{\text{мин}}$), требуемых для проведения корректного теста, зависит от поставленной задачи. Со времен Г. Ринкеля задачей

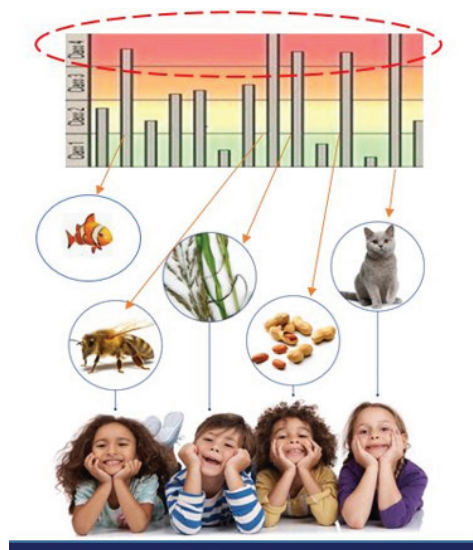
подобного тестирования является нахождение продуктов питания из окружающей пищевой среды, вызывающих индивидуальные замедленные патологические реакции. Таким образом, диетологической задачей тестирования на ПН, сформулированной в терминах *иммунодиетологии*, является *пищевая адаптация* конкретного индивидуума к доступной пищевой среде. Инструментом подобной *пищевой адаптации* является *элиминационная диета* (ЭД), построенная на принципах элиминации продуктов-иммуоантагонистов, найденных по результатам теста на ПН. В этом аспекте цель *иммунодиетологии* формально полностью совпадает с целью классической *аллергологии*, подразумевающей элиминацию (исключение) аллергенов из контакта с индивидуумом [76]. Если аллергология решает задачу *аллергологической адаптации* индивидуума к окружающей среде, то иммунодиетология решает задачу *иммунологической адаптации* индивидуума к пищевой среде.

Принципиальное различие между подходами *аллергологии* и *иммунодиетологии* заключается, во-первых, в разных типах маркеров, характерных для исследуемых реакций, а во-вторых, в принципах организации набора *пАГ/аллергенов* для тестирования.

Для целей аллергологии как количество, так и свойства тестируемых потенциальных аллергенов могут быть произвольными. В *аллергологии* адаптация к окружающей среде требует тестирования набора произвольно выбранных «подозрительных» антигенов, потенциально являющихся аллергенами для конкретного индивидуума. Одновременно в тест-панели для аллергологического теста могут присутствовать и тестироваться различные и не связанные между собой никакой логикой потенциальные аллергены: орехи, рыба, пыльца березы, шерсть и т. д. (рис. 3.20).

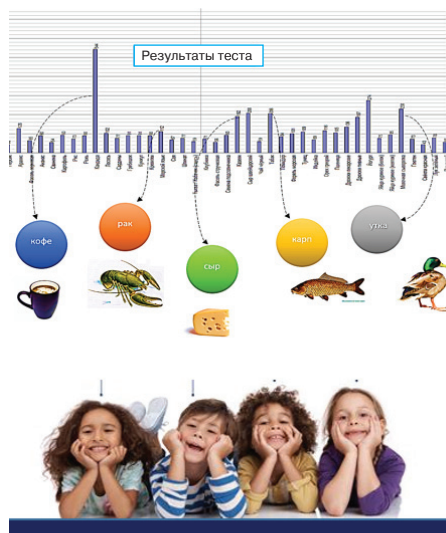
В *иммунодиетологии* адаптация индивидуума к пищевой среде (рис. 3.21) требует тестирования набора из пАГ, являющегося представительной кластерной выборкой ($N \gg 1$) из генеральной совокупности продуктов питания, характерных для конкретной пищевой среды. При этом внутри тестируемого набора пАГ связаны определенной логикой, характерной для структуры пищевой среды и частоты потребления определенных продуктов. Примером может служить генеральная панель компании Biomerica (США) на 111 пАГ (рис. 3.22) с разделением тестируемых продуктов на восемь отдельных групп, характерных для пищевой среды США (www.biomerica.com).

Все тесты на ПН являются априорно «многокомпонентными» тестами, при этом физическая модель подобного тестирования никогда не встречалась в истории медицины и не имеет прямых аналогов в известной лабораторной практике. Отметим также тот важный факт, что из самой природы исследуемого явления, реализующегося в виде отсроченных дозозависимых реакций на продукты питания, следует принципиальная невозможность введения любых референтных значений, референтных интервалов или критериев «*норма — патология*» для



Аллергические реакции
немедленного типа
Гиперчувствительность Тип I

Рис. 3.20



Иммунопатологические реакции
замедленного типа

Гиперчувствительность Тип III

Рис. 3.21

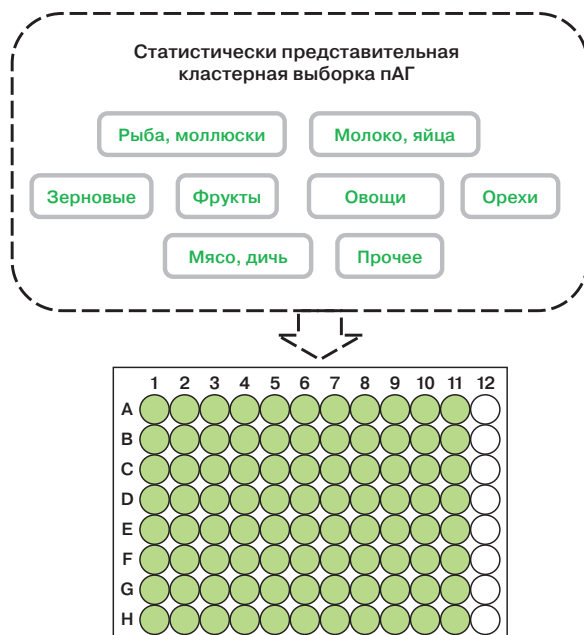


Рис. 3.22. Набор пАГ для тестирования иммунологической адаптации к пищевой среде, пАГ сорбированы во все лунки панели, $N \geq 90$. Распределение пАГ по «пищевым кластерам» в коммерческой панели компании Biomerica (США)

используемых маркеров, связанных с традиционным пониманием медицинского определения нормы как показателя здоровья и патологии как показателя болезни [77, 78].

В этой связи необходимо еще раз подчеркнуть, что применение медицинских определений «чувствительность $S1$ » и «специфичность $S2$ » (см. глоссарий) к тестам на ПН как инструментам диагностики процессов взаимодействия ПАГ с кровью (сывороткой) некорректно и не соответствует физической модели тестирования.

3.3. Что реально регистрируется в тестах на ПН в ситуации *in vitro*?

В эксперименте *in vitro* моделируется процесс взаимодействия каждого конкретного ПАГ из набора тестируемых ПАГ с одинаковым образцом крови (сыворотки) и регистрируется амплитуда единичного клеточно или иммунно опосредованного специфического иммунного ответа (ИО) иммунной системы. Величина амплитуды ИО характеризует степень нарушения иммунологической толерантности определенного звена иммунной системы к данному ПАГ. Предлагаемые на мировом рынке клеточные, иммунологические и интегральные тесты на ПН не имеют никакого отношения к диагностике какого-либо конкретного заболевания человека. Для данной физической модели и постановки эксперимента совершенно безразлично, диагностируется здоровый человек или больной. При любых вариантах интегральный результат взаимодействия определенного звена ИС тестируемого человека с представительной выборкой ПАГ ($N \gg 1$), полученный экспериментальным путем, представляет собой набор из N амплитуд специфических единичных иммунных ответов (ИО), размерность которых определяется маркером исследуемой реакции взаимодействия ПАГ с кровью (сывороткой).

Отметим, что необходимо разделять само проведение теста на ПН в виде последовательного моделирования процессов взаимодействия ИС с каждым ПАГ из представительной выборки и методику обработки результатов тестирования подобного взаимодействия, которая целиком и полностью определяется поставленной задачей.

3.4. Цель тестирования

Основной целью проведения тестов на ПН является выявление ПАГ-иммуноантагонистов — ПАГ(i), вызывающих аномальные по амплитуде реакции определенного типа при взаимодействии ПАГ с ИС. Поскольку введение корректных референтных интервалов и критериев «норма — патология» для результатов тестирования замедленных иммунопатологических реакций принципиально невозможно (нет корреляции между регистрируемой в эксперименте амплитудой

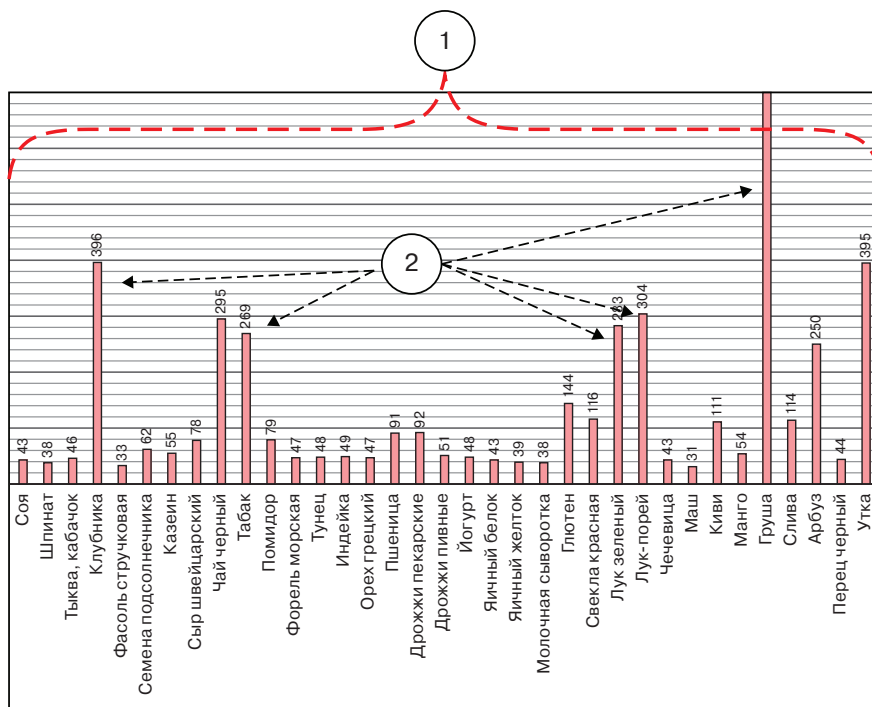


Рис. 3.23. Интегральный результат теста на ПН (1): ось Y — амплитуда маркера в соответствующих единицах, ось X — тестируемые ПАГ; аномальные реакции и иницирующие ПАГ(i)-иммуноантагонисты (2)

ИО и наступлением клинической реакции), то в общепринятой практике проведения тестов на ПН используются искусственные приемы, позволяющие отделять «нормальные» ИО от «аномальных» ИО, индуцируемых ПАГ(i). Корректность и точность идентификации аномальных реакций для тестируемой выборки ПАГ всецело определяют количество персонализированных ПАГ(i), подлежащих удалению из рациона (рис. 3.23), и корректность составления персонализированной ЭД, являющейся, по сути дела, единственным клиническим инструментарием иммунодиетологии.

Сложность и уникальность постановки задачи подобного тестирования побуждают авторов обратить особое внимание на точность определений и терминологию, которая довольно произвольно, а часто и совершенно некорректно, толкуется некоторыми производителями тестов. В этой связи имеет смысл рассмотреть более подробно сами понятия «референтное значение», «референтный интервал», «норма — патология», используемые производителями различных тестов при интерпретации результатов.

По мнению авторов, данная информация является необходимой для понимания отличия существующих методик нахождения критериев «норма — патология» в тестах на ПН от принципиально иного подхода, разработанного авторами.

3.5. Референтные интервалы. Критерий «норма — патология»

Согласно официально принятому определению, референтный интервал (РИ) — это ограниченный референтными пределами и статистически охарактеризованный диапазон значений результатов лабораторных исследований определенного аналита (маркера) теста, полученных при обследовании одного индивидуума или группы лиц, отобранных по специальным критериям [77–80]. Рассмотрим кратко базовый алгоритм нахождения РИ. Из генеральной совокупности клинически здоровых людей размером N_0 (рис. 3.24) выделяют статистически представительную выборку размером N (рис. 3.24), получают распределение N экспериментально найденных значений маркера по диапазону измерений (рис. 3.25).

Обычно предполагают, что стохастическое распределение случайной величины имеет вид нормального распределения (рис. 3.25 — 2). Полученные данные позволяют вычислить по известным формулам статистически среднее значение величины маркера — μ и стандартного отклонения — σ (рис. 3.26) [82, 83]. При определении РИ, как правило, используют подход, согласно которому интервал референтных величин определяется удвоенной величиной стандартного отклонения σ от среднего значения амплитуды маркера μ (рис. 3.26). Все значения амплитуд маркера M , попадающие в пределы $|\mu - 2\sigma| < M < |\mu + 2\sigma|$, считаются «нормой» (зеленая зона на рис. 3.26). Таким образом, в разряд величин, соответствующих понятию «норма», попадают амплитуды маркера, встречающиеся у 95 % из 100 % диагностируемых здоровых людей.

В терминах статистики определяется 95-я процентиль всех значений маркера, экспериментально зарегистрированных в представительной выборке размером N [77–80]. Соответственно, у 5 % людей из выборки размером N значения анализируемых показателей находятся вне рамок установленного диапазона.

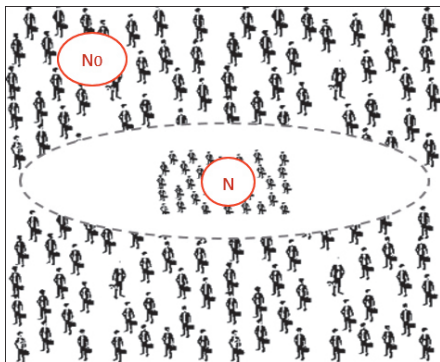


Рис. 3.24. Статистически представительная выборка N из генеральной совокупности N_0

Иначе говоря, в 5% случаев у здоровых людей выявляют «ненормальные» лабораторные показатели, что следует учитывать при расшифровке любого анализа, основанного на использовании референтных показателей. Таким образом, результаты, входящие в референтный интервал $|\mu - 2\sigma| < M < |\mu + 2\sigma|$ (рис. 3.26), не всегда есть норма. И напротив, результаты, выходящие за пределы референтного интервала, не всегда патология, а лишь существенный прогностический признак, способный с большой вероятностью сигнализировать



Рис. 3.25. Распределение регистрируемых величин маркера (1) и его огибающая (2)

о возможном патологическом процессе. Обычно шкалу измерений выбирают такой, чтобы начало шкалы совпадало со значением маркера на границе ($\mu - 2\sigma$) зоны I, и это нижняя граница нормы. Верхняя граница нормы устанавливается на отметке ($\mu + 2\sigma$) (рис. 3.26). Именно нижняя (гипо-) и верхняя (гипер-) границы референтного интервала I–II определяют значения (гипо-) и (гипер-) величин критерия «норма — патология» (Н-П) для регистрируемого маркера исследуемого процесса.

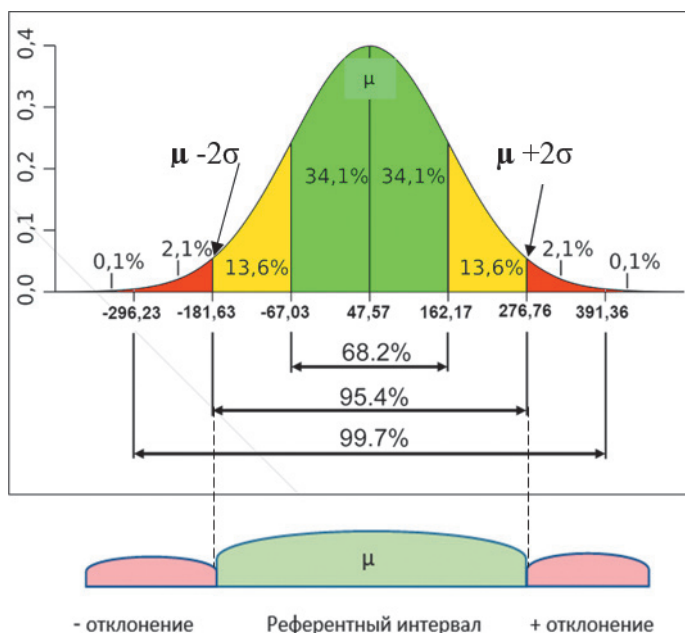


Рис. 3.26. К определению референтного интервала

Приведенная выше краткая информация о понятиях «референтный интервал», «норма — патология», по мнению авторов, крайне важна для понимания алгоритмов обработки и расшифровки данных в тестах на ПН, принятых большинством лабораторий мира. Эта информация также необходима для понимания принципиально нового подхода к обработке данных иммунологического теста (ELISA IgG)_n, предложенного авторами монографии.

3.6. Общепринятый подход к определению референтных интервалов в клеточных и интегральных тестах

Алгоритм обработки данных в клеточных тестах Cito и Prime предельно прост и подразумевает введение четырех зон, в которых количество разрушенных лизисом клеток крови не превышает определенного значения, установленного самими авторами тестов. Амплитуда ИО от каждого из тестируемых ПАГ считается пропорциональной количеству разрушенных клеток. Таким образом, каждая зона представляет собой своеобразный искусственно введенный референтный интервал, предназначенный для селекции ИО.

Процедура обработки данных таких клеточных тестов, как *ALCAT*, *NuTron*, несколько сложнее. В тесте *ALCAT* маркером является величина изменения линейных размеров или распределения по размерам лейкоцитов (гранулоцитов) в результате взаимодействия образца крови с пищевыми экстрактами. Референтные интервалы вводятся следующим образом:

- вычисляется среднее значение отклонения — Δc размера клеток крови в образцах крови с экстрактами продуктов по сравнению с образцом крови без них;
- при величине отклонения среднего размера клеток в *n*-м образце крови с тестируемым экстрактом Δn , меньшим, чем Δc ($\Delta n < \Delta c$), реакция считается негативной (продукт попадает в «зеленый список»):

$$|\Delta c - \sigma| < \Delta n < |\Delta c| \text{ — нет реакции;}$$

- при значении Δn , находящемся в пределах одного стандартного отклонения σ выше среднего, результат теста обозначается 1+ и рассматривается в качестве слабой реакции на тестируемый продукт:

$$|\Delta c| < \Delta n < |\Delta c + \sigma| \text{ — слабая реакция;}$$

- при значении Δn , находящемся в пределах между одним и вторым стандартным отклонением выше среднего $\Delta c \leq \Delta n \leq 2\Delta c$, результат теста обозначается 2+ и рассматривается как положительная реакция на тестируемый продукт:

$$|\Delta c + \sigma| < \Delta n < |\Delta c + 2\sigma|;$$

- при значении Δn , находящемся в диапазоне выше двух стандартных отклонений от среднего, результат теста обозначается **MPOS** и рассматривается как сильно выраженная положительная реакция ИС на продукт (табл. 3.4):

$$\Delta n > |\Delta c + 2\sigma|.$$

Результаты анализа клеточного теста *ALCAT* представляются в виде четырех зон (рис. 3.27), каждая из которых характеризуется своим уровнем ИО в соответствии с искусственно введенными критериями табл. 3.4. Аналогично обрабатываются и представляются результаты анализа интегрального *MRT*-теста, но с иными критериями селекции ИО (рис. 3.28).

При этом лечащему врачу, получившему из лаборатории анализы тестирования клеточным (рис. 3.27), интегральным (рис. 3.28) или иммунологическими тестами наиболее известных мировых брендов (рис. 3.34–3.39), необходимо понимать, что разделение амплитуд ИО по искусственно введенным критериям не имеет ничего общего с понятием нормы или патологии как состояния здоровья.

Результат указывает только на то, что ПАГ(i), инициировавшие ИО с амплитудами в оранжевой и красных зонах, могут с определенной вероятностью быть предикторами патологических изменений в организме пациента и не более того.

Описанный выше алгоритм нахождения референтных интервалов является стандартным и практически одинаковым для большинства клеточных и интегральных тестов. Отметим, что с точки зрения статистики описанная в п. 3.5 процедура нахождения референтных интервалов применима только к тем процессам, в которых распределение величин признака, т.е. выбранного маркера, характеризующего данный объект, удовлетворяет распределению Гаусса [82]. Функция распределения величин отклонений Δn маркера для N различных ПАГ априорно не подчиняется распределению Гаусса. Поэтому применение понятия «стандартное отклонение» к подобному процессу некорректно ни с физической, ни с математической точек зрения. Необходимо отметить, что условное разделение регистрируемых в тестах *ALCAT* (рис. 3.27) или *MRT* (рис. 3.28) клеточно опосредованных ИО на четыре диапазона подразумевает также и фиксированное значение величин РИ, одинаковое для всех тестов и для каждого тестируемого

Таблица 3.4

Зона	Интервал референтных значений маркера	Оценка результата теста
I	$ \Delta c - \sigma < \Delta n < \Delta c $	Нет реакции (0)
II	$ \Delta c < \Delta n < \Delta c + \sigma $	Слабая реакция (+1)
III	$ \Delta c + \sigma < \Delta n < \Delta c + 2\sigma $	Положительная реакция (+2)
IV	$\Delta n > \Delta c + 2\sigma $	Сильно выраженная реакция (MPOS)



Рис. 3.27. Представление результатов клеточного теста АЛКАТ

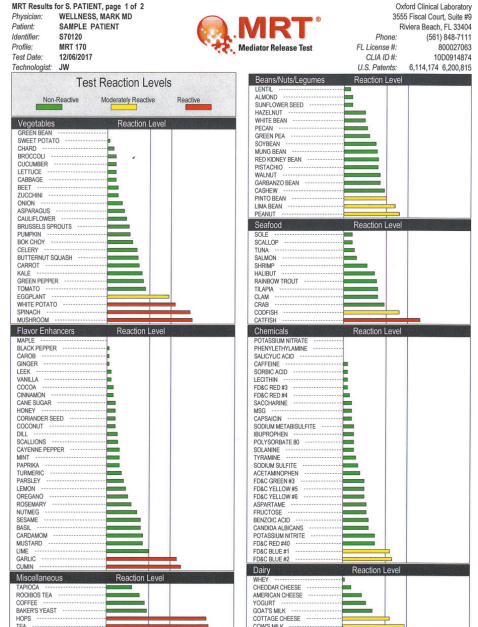


Рис. 3.28. Представление результатов интегрального теста МРТ

индивидуума. Иногда подобный подход называют зональной моделью, поскольку диагностическая значимость используемого в тесте маркера условно зависит от зоны амплитуд, в которой он находится. Необходимо отметить, что при формальной схожести «зональной» модели с моделью, описываемой референтным интервалом (рис. 3.25), они не имеют между собой ничего общего в физическом смысле. Смысл референтного интервала по п. 3.5 в нахождении области значений маркера, соответствующих состоянию здоровья человека, определяемому критерием «норма». Зональная модель, используемая в тестах на ПН, не имеет никакого отношения к понятию нормы как состояния здоровья. Это условный способ разделения величин маркеров по амплитуде реакции. Тем не менее большинство лабораторий используют термин «референтные интервалы» в интерпретации данных клеточных тестов на ПН как показатели состояния здоровья пациента или уровней регистрируемой пищевой непереносимости, что некорректно и вводит врачей в заблуждение относительно оценки результатов теста.

3.7. Общепринятый подход к определению референтных интервалов в иммунологических тестах

История подхода к обработке и интерпретации результатов иммунологических тестов берет свое начало в 90-х годах прошлого столетия, когда лаборатории Великобритании (York test) и США начали представлять тесты ELISA IgG

как тесты на «скрытую аллергию» (*hidden allergy*) или «аллергию замедленного типа» (*delayed allergy*), используя терминологию, введенную еще Гербертом Ринкелем (Herbert Rinkel), первооткрывателем патологических реакций на пищу замедленного типа [46, 47]. Эта терминологическая уловка причисляла тесты ELISA IgG к аллергологическим, автоматически акцептируя принятый в классической аллергологии официальный протокол обработки результатов тестов ELISA IgE на классическую аллергию немедленного типа (*hypersensitivity Type I*). Одновременно был акцептирован и формальный подход к представлению результатов на основе референтных интервалов для иммуноглобулинов класса E, разработанный ВОЗ (World Health Organization, 2nd IRP, 75/502 for Human IgE), и референтных интервалов для общих иммуноглобулинов класса G (WHO, 1st IRP, 67/86 for Human IgG) [52, 79–80].

Такой подход избавлял и избавляет до настоящего времени лаборатории от длительной, дорогостоящей и в конечном итоге бессмысленной процедуры нахождения референтных интервалов для специфических IgG для каждого тестируемого продукта и для каждого заболевания с последующей апробацией и утверждением нового протокола обработки данных ELISA IgG федеральным агентством стандартов FDA (*Federal Food & Drug Administration*) в США. Одновременно иммунологические тесты ELISA IgG выводились из поля критики аллергологов и иммунологов, не признававших в то время само существование иммунных реакций замедленного типа. Поскольку общепринятый подход к обработке тестов не вызывал возражений и был официально акцептирован врачами-аллергологами в США, то все лаборатории США и Канады и практически все европейские лаборатории автоматически переняли принятую модель селекции данных для теста ELISA IgE с маркером IgE на тесты ELISA IgG с маркером IgG. Для объяснения сути проблемы рассмотрим процедуру определения референтного интервала и критерия «норма — патология» в тесте ELISA IgE на классическую аллергию немедленного типа. В тесте ELISA IgE в процессе тестирования *in vitro* моделируются реакции типа АГ — cIgE. Уровень аллергенности тестируемого *i*-го аллергена определяют исключительно по амплитуде реакции, равной концентрации специфических антител класса E (cIgE), непосредственно измеряемой в процессе ИФА. Отметим, что в тестах ELISA IgE или ELISA IgG на конкретные антигены всегда измеряется концентрация аллерген-специфических антител cIgE, cIgG, а не общий уровень IgE или IgG в крови.

В аллергологических тестах ELISA IgE используют модель представления данных, в которой диапазон референтных величин маркера теста ELISA IgE условно разбит на два равных поддиапазона Class 1, Class 2 (рис. 3.30). Определенный подобным образом референтный интервал АВ, в котором, по определению, располагаются значения величин маркера, встречающиеся не менее

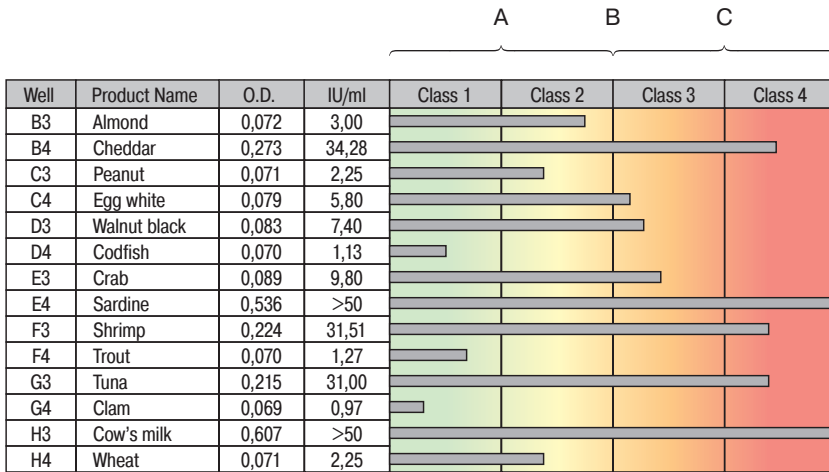


Рис. 3.29. Зональная модель представления результатов теста ELISA IgE

чем у 95% из 100% здоровых людей, дополняется симметричным диапазоном ВС, в котором представлены значения величин концентрации C_n , соответствующие двум условным уровням потенциальной патологии (рис. 3.29). Попадание значений величин маркера в зоны Class 3 и Class 4 соответствует статистически достоверно наблюдаемой и регистрируемой клинической патологической реакции — от покраснения кожи до анафилактического шока [3–5]. Аллергены, ответственные за реакции с аномальной амплитудой, опосредованные специфическими иммуноглобулинами класса E (cIgE), удаляются из рациона питания, если речь идет о пищевой аллергии, или удаляются из окружающей индивидуум среды, если речь идет о бытовых аллергенах.

Условная граница В раздела интервалов АВ—BC (рис. 3.29) в тестах ELISA IgE является статистически достоверной экспериментально установленной вероятностной границей раздела между нормой и патологией (англ. *cut-off, threshold*).

Отметим, что референтные интервалы для аллерген-специфических (cIgE) были получены на основании статистических данных исследования ряда аллергенов применительно к статистически представительной выборке здоровых людей без симптомов пищевой или бытовой аллергии [52, 80, 81]. Вид функциональной зависимости процента представительской выборки испытуемых с проявившимися симптомами аллергической реакции (*hypersensitivity reactions Type I*) от величины концентрации IgE показан на рис. 3.30. Необходимо отметить, что референтные уровни аллерген-специфических IgE к большинству пищевых аллергенов не установлены и лаборатории пользуются вероятностными показателями в зависимости от попадания измеренной величины концентрации антител в один из принятых классов. Тем не менее огромный клинический опыт и статистически достоверный материал позволяют с большой вероятностью определять аллергенность неизвестных аллергенов по попаданию измеренной

величины концентрации IgE в тот или иной референсный интервал. Несмотря на тот факт, что введение референсных интервалов для иммунологических тестов ELISA IgG принципиально невозможно, как невозможно построение кривой зависимости симптома ПН от концентрации антиген-специфических IgG, отображение результатов тестов ELISA IgG, аналогичное представленному на рис. 3.30, формально используется большинством лабораторий мира. При этом сами результаты представляются в общепринятом для аллергологов и иммунологов привычном виде, показаном на рис. 3.31, где на одном и том же графике по одной оси координат (ось X) могут быть расположены амплитуды различных по природе маркеров (концентрация специфических IgG, IgG4, IgE), характерных для иммунопатологических реакций различного типа, а по другой оси (ось Y) расположены пищевые антигены (ПАГ).

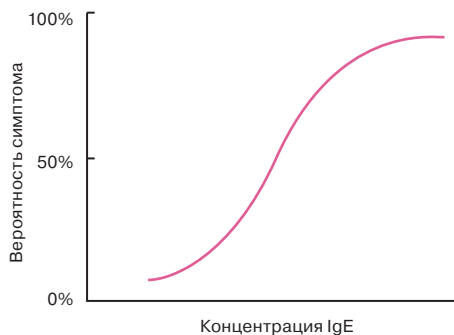


Рис. 3.30. Зависимость вероятности появления симптома аллергической реакции немедленного типа от концентрации IgE

Представление результатов тестирования совершенно разных типов иммунопатологических реакций на одном графике, в одной системе координат, с одними и теми же значениями референсных интервалов означает следующее:

- формально не делается различия между аллергией немедленного типа (*hypersensitivity Type I*), опосредованной иммуноглобулинами класса E (IgE), и иммунокомплексными реакциями (*hypersensitivity Type III*), опосредованными иммуноглобулинами класса G (IgG);
- тест ELISA IgG на ПН позиционируется как тест на замедленную аллергическую реакцию, опосредованную иммуноглобулинами классов G (IgG) или G4 (IgG4), для которой правомерно использование общих референсных интервалов, одинаковых как для величин концентраций специфических cIgE, так и для величин концентраций специфических cIgG или cIgG4;
- критерий «норма — патология» в принятой модели с искусственно введенными референсными интервалами фиксирован для всех тестируемых индивидуумов и аналогичен по смыслу критерию «норма — патология» в тесте на аллерген-специфические IgE.

Этот некорректный подход к обработке данных тестов ELISA IgG является общепринятым в мировой и российской практике. Например, к сертифицированной в РФ тест-системе компании Biomerica (USA) прикладываются протокол проведения ИФА и интерпретация результатов теста табл. 3.5, которая

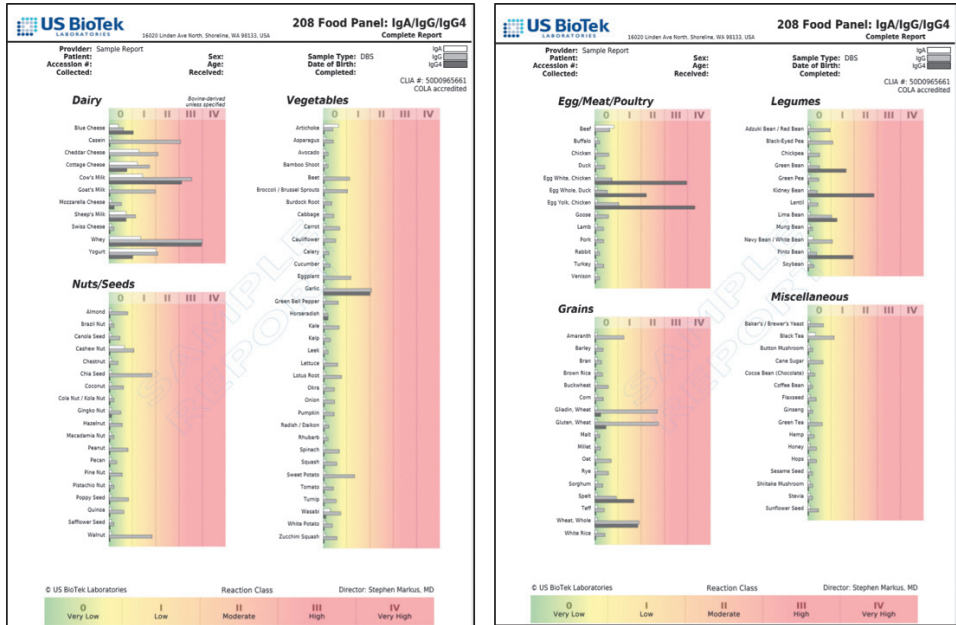


Рис. 3.31. Представление иммунных откликов IgG, IgG4, IgE в одной шкале координат. По шкале ординат (ось Y) — тестируемые продукты (пАГ), по шкале абсцисс (ось X) — амплитуды IgG, IgG4, IgE иммунных откликов. Представлен образец результата стандартного анализа лаборатории US BioTek (США). Модель обработки предполагает искусственное введение пяти зон селекции уровней амплитуд иммунных реакций (показана часть результата)

представляет собой четыре интервала значений концентраций IgG в условных единицах со своей градацией степени аллергенности.

Отметим, что в табл. 3.5 использованы обозначения U(unit)/ml — искусственно введенные и принятые данной лабораторией единицы концентрации IgG, что расшифровывается как условная единица (в русском переводе инструкции — Ед) и не имеет ничего общего с международной единицей массы для иммуноглобулинов ME (IU — International Unit) = 2,4 нг.

Таблица 3.5. Интерпретация результатов теста ELISA IgG компанией Biomerica USA (www.biomerica.com)

Reference Ranges IgG, U/ml (референтные интервалы)	Интерпретация результата для любого аллергена
< 50	Неаллергенный
50–100	Слабоаллергенный
100–200	Умеренно аллергенный
> 200	Сильно аллергенный

Аналогичное представление результатов теста ELISA IgG использует одна из лучших российских лабораторий «ИНВИТРО» (www.invitro.ru/analizes/for-doctors/878/2544/) и многими другими на рынке РФ.

Примеры можно продолжить, но общим является подход, характерный для всех лабораторий, предлагающих иммунологические тесты ELISA IgG. Этот универсальный подход заключается в создании собственного диапазона измерений и введении собственных критериев нормы и патологии для набора регистрируемых амплитуд иммунных реакций от тестируемых ПАГ. При этом, несмотря на отсутствие физически корректного подхода к нахождению критерия «норма — патология», все лаборатории предлагают элиминационную диету ЭД, построенную по результатам их собственных критериев. Критерий «норма — патология» в принятой модели с искусственно введенными референтными значениями величин концентраций специфических IgG определяется следующим образом (рис. 3.32).

Выбирают величину диапазона концентраций IgG, задаваемую набором калибраторов и перекрывающую все потенциальные значения величин концентраций специфических IgG (рис. 3.32). Вне зависимости от выбранных единиц измерения и интервала измерений, выбранный диапазон обычно делится на четыре (рис. 3.33), реже на три (рис. 3.34–3.35), на пять поддиапазонов (рис. 3.31–3.36), иногда на шесть–семь (рис. 3.37–3.38).

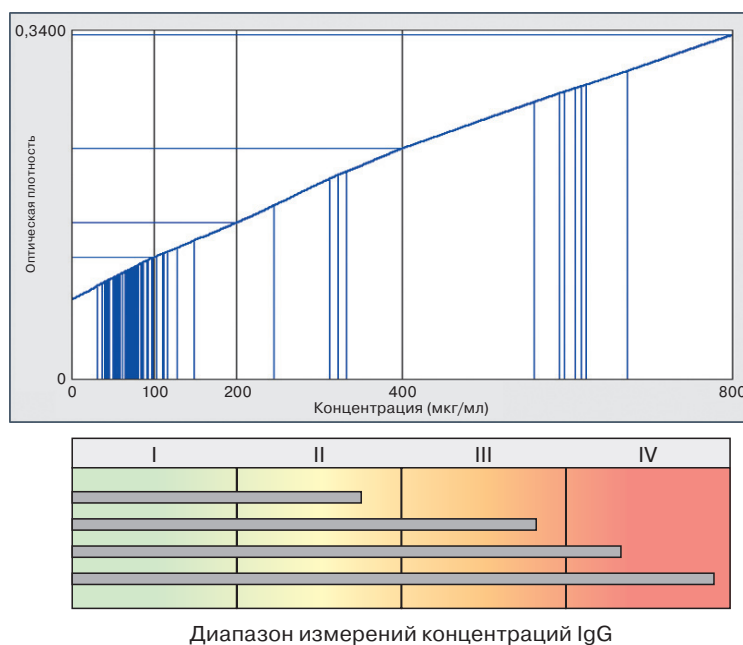


Рис. 3.32. Зональная модель амплитудной селекции результатов теста ELISA IgG

При делении полной шкалы отсчетов, выбранной с учетом значений калибраторов и калибровочной кривой, на четыре поддиапазона (рис. 3.32) в красный диапазон попадают продукты, отклик на которые (величина маркера) равен или превышает 75 % всей шкалы отсчетов (4), в оранжевый — 50–75 % (2–3), в зеленый список — менее 25 % всей шкалы (1). Иногда подобный подход называют зональной моделью, поскольку диагностическая значимость используемого в тесте маркера зависит от зоны амплитуд, в которой он находится. Принято считать такой метод селекции данных теста ELISA IgG классическим, поскольку он применяется в аллергологии с использованием корректно найденных референсных интервалов для аллерген-специфичных сIgE при диагностике аллергических реакций немедленного типа на основе теста ELISA IgE [1–4].

По результатам теста ELISA IgG с принятой шкалой селекции данных по амплитудам разрабатывается пищевой рацион пациента: как правило, сначала элиминационная диета, затем обязательная ротационная диета, в которой продукты из красного списка через некоторое время возвращаются в рацион [85]. Этот подход к обработке данных тестов ELISA IgG является стандартным в мировой практике. Отметим, что подобная селекция амплитуд иммунных реакций по результатам теста ELISA IgG является общепринятой. Каждая лаборатория вводит свой диапазон измерений и свою модель селекции результатов, основываясь на собственном видении модели самого теста. Важно, что отсутствие

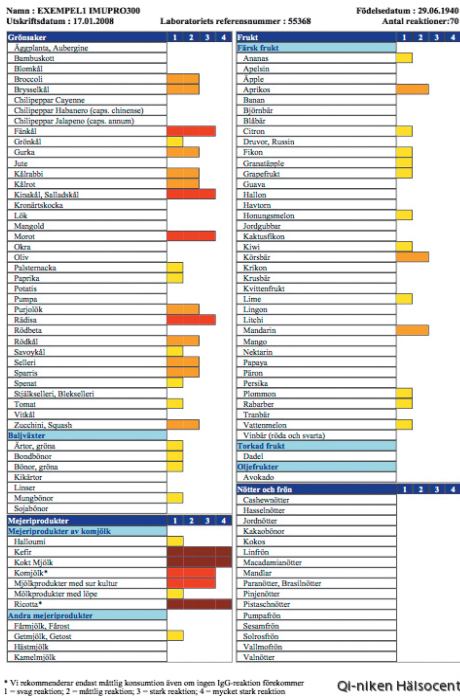


Рис. 3.33. «Имупро» (Германия)

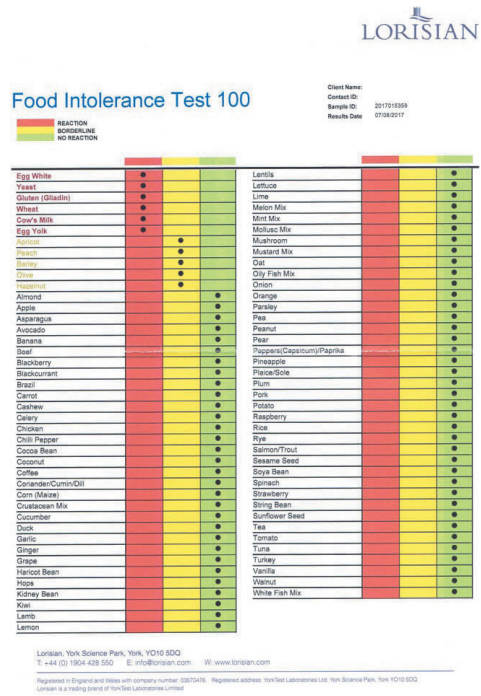


Рис. 3.34. York Test (Great Britain)

§3. Современные подходы к определению критерия «норма — патология» в тестах на пищевую непереносимость

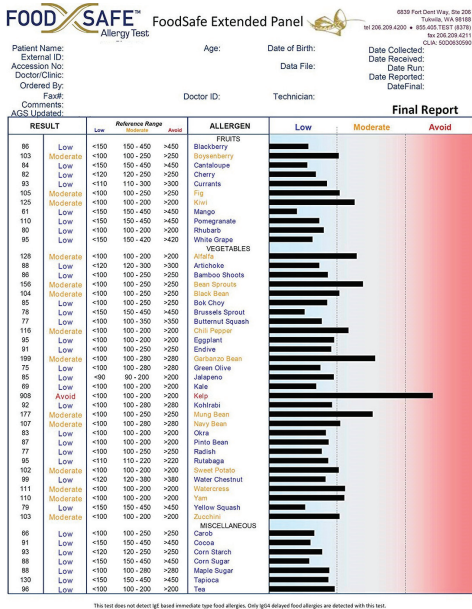


Рис. 3.35. FoodSafe (USA)

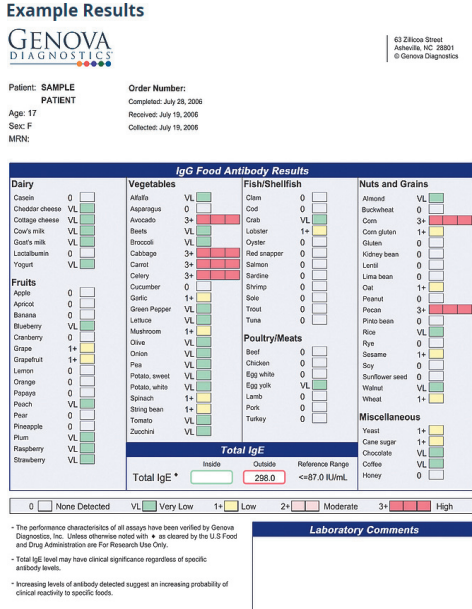


Рис. 3.36. Genova Diagnostic (USA)

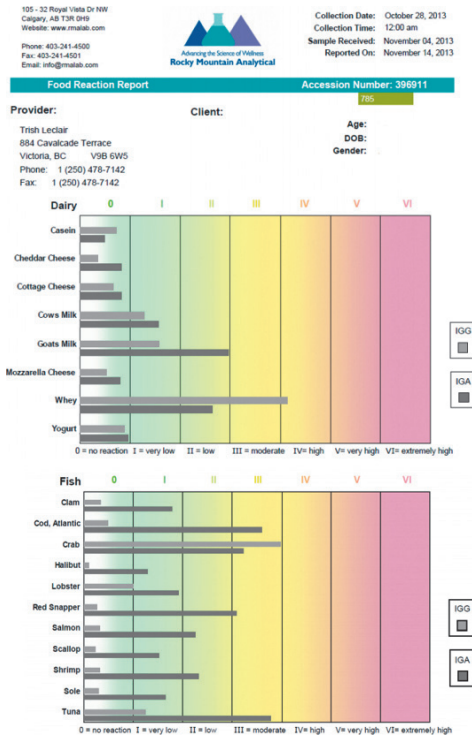


Рис. 3.37. Rocky Mountain (USA)

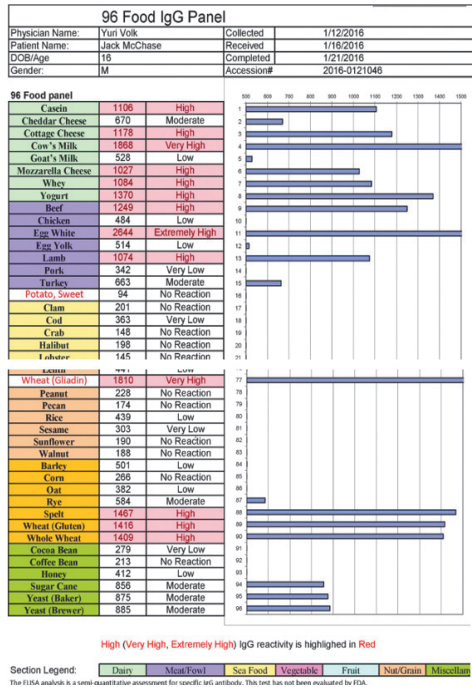


Рис. 3.38. Pacific BioTesting (USA)

корректных референтных интервалов для специфических IgG заставляет различные лаборатории использовать свои «внутренние» артефактные критерии селекции данных тестов ELISA IgG, что в подавляющем большинстве случаев приводит к существенным погрешностям в определении искомого количества пищевых антигенов — иммуноантагонистов ПАГ(и). Как будет показано ниже, методическая погрешность в определении ряда ПАГ(и) при применении подобного артефактного подхода, как правило, достигает 60–100 %.

В заключение раздела приведем данные по единицам измерения, принятым в аллергологии и иммунологии. В различных работах по ИФА в зарубежной и отечественной литературе можно встретить разные обозначения размерности концентрации иммуноглобулинов. Приведем их в соответствие друг другу и международным требованиям. Референтные значения для общего уровня IgE в крови (*total IgE in blood*) заданы директивой Всемирной организации здравоохранения (2nd WHO IRP 75/502, 1981). За единицу измерения принята так называемая международная единица измерения IU (International Unit), применяемая в фармакологии для измерения биологической активности веществ (витаминов, вакцин, гормонов, составляющих крови и т.д.). IU определяет, сколько микрограмм того или иного вещества соответствуют условной единице биологической активности. В отличие от абсолютного большинства других единиц, эта величина для различных веществ не вычисляется на основе формул, а устанавливается одной организацией — Комитетом биологической стандартизации при Всемирной организации здравоохранения. За единицу IU (International Unit) для иммуноглобулинов (именно для иммуноглобулинов!) принята величина 2,4 нг (1 IU = 2,4 ng). В российской литературе эта величина обозначается как МЕ или мЕ (международная единица). Производными величинами от 1 IU = 1 МЕ = 2,4 ng (нг) являются 1 кЕ = 1000 Е = 1000 МЕ = 1000 IU. В российской литературе наиболее часто используют размерность концентрации кЕ/л (кЕ/л = МЕ/мл = IU/ml) или мг/мл. Использование тех или иных размерностей концентрации — прерогатива конкретной лаборатории, но в отсутствие общепринятых стандартов расшифровка анализов ряда лабораторий требует соответствующего пересчета.

3.8. Выводы

На основании проведенного обзора современных тестов на ПН можно сделать следующие выводы:

- все тесты на ПН основаны на исследовании процессов взаимодействия ИС с набором ПАГ в ситуации *in vitro*;
- все тесты на ПН состоят из совокупности независимых элементарных (единичных) тестов, проводимых для каждого тестируемого ПАГ, тест является априорно многокомпонентным;

- конечной целью тестирования является адаптация индивидуума к пищевой среде, основанная на выявлении и последующем исключении из рациона питания пАГ-антагонистов, вызывающих аномальные иммунопатологические реакции при взаимодействии с ИС индивидуума;
- все тесты на ПН не имеют никакого отношения к диагностике конкретных заболеваний или патологий. Диагностируются иммунно или клеточно опосредованные реакции ИС индивидуума по отношению к тестируемому набору пАГ;
- каждый маркер конкретного теста на ПН характеризует определенный этап взаимодействия пАГ с ИС или клетками крови. Вследствие этого результаты тестирования конкретного пациента разными тестами могут быть корректными, но отличающимися друг от друга;
- клеточные и интегральные тесты имеют недостатки в скорости выполнения, ограничены в возможности быстрой доставки и хранения образцов нативной крови, низкоспецифичны, обладают невысокой воспроизводимостью результатов и имеют более низкие показатели клинической эффективности ЭД. Существенным недостатком подобных тестов является невозможность работы с образцами «сухой крови»;
- иммунологические тесты высокоспецифичны, статистически достоверно воспроизводимы, что позволяет использовать их для оценки динамики состояния ИС пациента до и после ЭД. Принципиальным преимуществом ИТ является возможность использования для ИФА микроколичеств «сухой крови»;
- особенностью всех без исключения существующих тестов на ПН является отсутствие референтных интервалов (в медицинском смысле) для используемых маркеров вне зависимости от их физической природы и типа теста;
- конечным результатом любого теста на ПН является совокупность величин амплитуд элементарных откликов от пАГ, представляемая в координатах «пАГ — отклик». Размерность регистрируемых откликов определяется типом выбранного маркера;
- обработка данных теста является отдельной проблемой и определяется поставленной задачей тестирования.

§4. Многокомпонентный тест (ELISA IgG)n на специфические иммуноглобулины класса G к пищевым антигенам (пАГ)

4.1. Тест-система для теста (ELISA IgG)n

Из аналитического обзора §3 следует, что для получения первичной информации о пАГ, пересекших кишечный барьер и индуцирующих в кровотоке

вторичный гуморальный ответ ИС в виде реакций ПАТ-сАТ, наиболее перспективными являются иммунологические тесты ELISA IgG [30, 31]. Для объяснения физических основ и математической модели разработанного авторами нового подхода к обработке и интерпретации данных теста ELISA IgG изложена логика выбора совокупности ПАГ для тест-системы (ТС), используемой в тесте ELISA IgG. Показана структура выходных данных после проведения ИФА, рассмотрены варианты представления совокупности выходных данных в различных графических форматах.

Подготовка ИФА (ELISA IgG) начинается с организации набора тестируемых ПАГ и сорбирования последних на иммунологической панели (тест-системе) в определенном порядке, дающем возможность корректной расшифровки данных ИФА после процесса фотометрирования [29, 69].

В отличие от произвольно сформированного набора аллергенов, присутствующих в тест-системах для теста ELISA IgE на аллергию немедленного типа, опосредованную иммуноглобулинами класса Е (IgE), набор ПАГ в тест-системах для теста ELISA IgG должен быть выбран на основе определенной логики, поскольку набор пищевых антигенов для этого типа теста *не является случайным*. Совокупность тестируемых ПАГ является строго детерминированной, заданной главной целью тестирования — адаптацией индивидуума к пищевой среде. Опишем это положение более подробно, основываясь на терминологии, принятой в математической статистике [73].

Следуя статистическому подходу, определим все многообразие продуктов, традиционных для выбранного региона, как «генеральную совокупность». Размер этой генеральной совокупности является переменной величиной, зависящей от локальных условий пищевой среды и пищевых традиций конкретного региона. Тестирование каждого индивидуума на весь спектр доступных ПАГ и их «кулинарных» комбинаций является нереальной задачей как по техническим, так и по экономическим причинам. Поэтому набор тестируемых ПАГ в ТС для теста (ELISA IgG)_n должен представлять собой статистически представительную кластерную выборку размером N из генеральной совокупности размером N_0 , характерной для данной локальной пищевой среды. Статистически представительные выборки ПАГ для целей тестирования, как правило, составляются на основе частотного подхода, который предполагает, что частота употребления конкретного продукта, принадлежащего к определенной группе продуктов, ассоциируется с его представительностью для данной категории продуктов и для данной популяции. Пользуясь частотным подходом, можно составить ТС для представителей любой этнической популяции или селективно выбранной группы при наличии информации о генеральной совокупности продуктов, потребляемых этой популяцией или группой, и средне-статистических покупательских предпочтениях. При этом, исходя из логики

тестирования, принципиально важно, чтобы тестируемые пАГ были изготовлены исключительно из локального сырья. В табл. 3.6 представлены состав пАГ и их разбиение по пищевым группам на тест-системе (ТС) компании ООО «Иммунохелс Рус» (РФ), в основу которой было положено распределение групп продуктов в расширенной тест-системе компании Biomerica (США). Никаких специальных исследований по этой тематике авторами не было обнаружено, стандартного подхода пока не существует, и выпускаемые различными компаниями ТС для теста ELISA IgG на пАГ составляются на основе субъективных решений специалистов данной компании.

Наиболее известная в РФ ТС компании «Биомерика» (Biomerica, www.biomerica.com, USA) представляет на своей основной стандартной панели 90 продуктов, разбитых на восемь отдельных пищевых групп, в совокупности отражающих структуру пищевой среды, характерную для большинства американских граждан. Продукты в каждом пищевом кластере выбираются исходя из среднестатистической частоты их употребления пользователями.

Известны средиземноморская, азиатская, российская и ряд иных ТС компании Biomerica, предназначенных для тестирования определенных селективных популяций, проживающих в определенной пищевой среде. Аналогичный подход к набору пАГ для ТС используют все мировые компании, являющиеся производителями ТС или тестов на ПН. Необходимо также иметь в виду, что практически все пищевые антигены получают от продуктов в сыром виде, но экспериментально

Таблица 3.6. Состав пАГ и распределение по пищевым группам на ТС «Иммунохелс», генеральная панель 111 пАГ

Мясо и птица	Молочные продукты и яйца	Овощи	Зерновые
Говядина <input type="checkbox"/>	Брынза овечья <input type="checkbox"/>	Авокадо <input type="checkbox"/>	Ячмень (перловка) <input type="checkbox"/>
Курица <input type="checkbox"/>	Масло сливочное <input type="checkbox"/>	Брокколи <input type="checkbox"/>	Гречка <input type="checkbox"/>
Свинина <input type="checkbox"/>	Сыр чеддер <input type="checkbox"/>	Капуста белокочанная <input type="checkbox"/>	Киноа <input type="checkbox"/>
Индейка <input type="checkbox"/>	Творог <input type="checkbox"/>	Морковь <input type="checkbox"/>	Кукуруза <input type="checkbox"/>
Утка <input type="checkbox"/>	Молоко коровье <input type="checkbox"/>	Капуста цветная <input type="checkbox"/>	Пшено (просо) <input type="checkbox"/>
Баранина <input type="checkbox"/>	Яйцо перепелиное <input type="checkbox"/>	Сельдерей <input type="checkbox"/>	Овес <input type="checkbox"/>
Кролик <input type="checkbox"/>	Молоко козье <input type="checkbox"/>	Огурец <input type="checkbox"/>	Рис <input type="checkbox"/>
	Сыр швейцарский <input type="checkbox"/>	Баклажан <input type="checkbox"/>	Рожь <input type="checkbox"/>
	Йогурт <input type="checkbox"/>	Чеснок <input type="checkbox"/>	Пшеница <input type="checkbox"/>
	Яйцо куриное (белок) <input type="checkbox"/>	Зеленый горошек <input type="checkbox"/>	
	Яйцо куриное (желток) <input type="checkbox"/>	Перец зеленый <input type="checkbox"/>	
	Молочная сыворотка <input type="checkbox"/>	Салат-латук <input type="checkbox"/>	
		Имбирь <input type="checkbox"/>	
		Оливки <input type="checkbox"/>	
		Лук репчатый <input type="checkbox"/>	
		Петрушка <input type="checkbox"/>	
		Фасоль зерновая <input type="checkbox"/>	
		Картофель <input type="checkbox"/>	
		Соя <input type="checkbox"/>	
		Шпинат <input type="checkbox"/>	
		Тыква / кабачок (смесь) <input type="checkbox"/>	
		Фасоль стручковая <input type="checkbox"/>	
		Помидор <input type="checkbox"/>	
		Свекла красная <input type="checkbox"/>	
		Лук зеленый <input type="checkbox"/>	
		Лук-порей <input type="checkbox"/>	
		Чечевица <input type="checkbox"/>	
		Маш <input type="checkbox"/>	
Рыба и морепродукты	Фрукты и ягоды		Прочее
Мидии <input type="checkbox"/>	Яблоко <input type="checkbox"/>		Сахар тростниковый <input type="checkbox"/>
Треска <input type="checkbox"/>	Банан <input type="checkbox"/>		Перец чили <input type="checkbox"/>
Краб <input type="checkbox"/>	Черника, Голубика <input type="checkbox"/>		Какао-бобы <input type="checkbox"/>
Палтус <input type="checkbox"/>	Дыня <input type="checkbox"/>		Корица <input type="checkbox"/>
Лобстер <input type="checkbox"/>	Виноград (смесь) <input type="checkbox"/>		Кофе <input type="checkbox"/>
Устрицы <input type="checkbox"/>	Грейпфрут <input type="checkbox"/>		Стевия <input type="checkbox"/>
Лосось <input type="checkbox"/>	Лимон <input type="checkbox"/>		Мед <input type="checkbox"/>
Сардины <input type="checkbox"/>	Финики <input type="checkbox"/>		Грибы (смесь) <input type="checkbox"/>
Гребешок <input type="checkbox"/>	Апельсин <input type="checkbox"/>		Горчица <input type="checkbox"/>
Креветки <input type="checkbox"/>	Персик <input type="checkbox"/>		Кандида <input type="checkbox"/>
Морской язык <input type="checkbox"/>	Ананас <input type="checkbox"/>		Казеин <input type="checkbox"/>
Форель морская <input type="checkbox"/>	Клубника <input type="checkbox"/>		Чай черный <input type="checkbox"/>
Тунец <input type="checkbox"/>	Киви <input type="checkbox"/>		Табак <input type="checkbox"/>
Угорь <input type="checkbox"/>	Клюква <input type="checkbox"/>		Дрожжи пекарские <input type="checkbox"/>
Хек <input type="checkbox"/>	Груша <input type="checkbox"/>		Дрожжи пивные <input type="checkbox"/>
Кальмар <input type="checkbox"/>	Слива <input type="checkbox"/>		Лютен <input type="checkbox"/>
	Арбуз <input type="checkbox"/>		Перец черный <input type="checkbox"/>
Орехи и семена			
Миндаль <input type="checkbox"/>			
Арахис <input type="checkbox"/>			
Кунжут <input type="checkbox"/>			
Семена подсолнечника <input type="checkbox"/>			
Орех грецкий <input type="checkbox"/>			

обнаружено, что аллергенность пищевого антигена зависит от степени и вида термической обработки продукта [88, 89]. В этом аспекте определенные по результатам анализа продукты-иммунноантагонисты могут не являться таковыми при надлежащей термической или прочей обработке. При всех имеющих место расхождениях в процессе изготовления тест-систем различными компаниями для различных тестов на СПА их широкое использование в мировой практике показывает достаточно высокий среднестатистический процент положительных клинических результатов при лечении различных дегенеративных заболеваний с помощью элиминационных диет, построенных по результатам тестирования. Это доказывает правомочность осредненного подхода к изготовлению ПАГ каждым отдельным изготовителем, но представляет известные трудности при попытках стандартизации биотехнологического производства и сравнения результатов, полученных различными лабораториями.

Отметим, что используемые в лабораторной практике стандартные иммунологические панели с числом ячеек 96 в первом приближении позволяют удовлетворять критерию представительности кластерной выборки из генеральной совокупности [82]. Следование необходимому и достаточному критерию представительности выборки ПАГ в ТС делает тест ELISA IgG априорно многокомпонентным, состоящим из N отдельных элементарных (ELISA IgG)*n*-тестов ($1 \leq n \leq N$). Это положение чрезвычайно важно с точки зрения анализа структуры информационного сигнала, т.е. всей совокупности IgG иммунных откликов, регистрируемых в тесте (ELISA IgG)*n* ($1 \leq n \leq N$).

В разработанном авторами подходе информационный сигнал представляет собой единое целое и может быть корректно рассмотрен только как интегральный IgG, опосредованный ИО, характеризующий некоторую совокупную (интегральную) реакцию ИС индивидуума на представительную выборку ПАГ, тестируемых в лабораторном эксперименте *in vitro*. Следуя данной логике, необходимо отметить, что задача пищевой адаптации индивидуума может быть корректно решена только путем диагностики процессов взаимодействия представительской выборки ПАГ с ИС индивидуума. Тестирование при существенно ограниченном количестве пищевых антигенов (по аналогии с тестом ELISA IgE), не представляющем собой представительную выборку из генеральной совокупности, в данной концепции тестирования лишено всякого смысла, поскольку ограниченная совокупность регистрируемых IgG иммунных откликов не представляет собой статистически представительный IgG иммунный ответ, отражающий интегральную реакцию ИС индивидуума на совокупность тестируемых ПАГ. В рамках этой концепции предлагаемые рядом компаний ТС, ограниченные несколькими антигенами (ряд специй, экзотических продуктов, трав и пр.), некорректны с точки зрения методики тестирования, принципиально требующей представительной выборки.

Многокомпонентный тест (ELISA IgG)n, по концепции авторов, должен быть рассмотрен как инструмент иммунодиетологии, позволяющий диагностировать степень пищевой адаптации индивидуума к тестируемому набору пАГ и идентифицировать пАГ(i), вызывающие аномально высокие амплитуды реакций «антиген — антитело» (пАГ-сIgG),

4.2. Дизайн эксперимента с многокомпонентным тестом (ELISA IgG)n

Дизайн эксперимента по диагностике процессов взаимодействия набора пАГ с образцами сыворотки крови (тест (ELISA IgG)n) представлен на рис. 3.39. В каждую лунку (1) иммунологической панели (2) сорбируются пАГ из представительной выборки (3). Все пАГ, сорбированные в N лунок (1) панели (2), смешиваются с сывороткой крови (4). Проводят стандартную процедуру иммуноферментного сорбентного анализа (ИФА) на специфические к исследуемым пАГ антитела (иммуноглобулины) класса G. После стандартной процедуры ИФА (5) иммунологическая панель (ИП) проходит стадию сканирования на спектрофотометре (6), соединенном с компьютером (рис. 3.40). Величины концентраций C_n специфических (сIgG)n связаны нелинейно с величинами (ОП)n, измеряемыми в процессе ИФА, и для того чтобы их можно было использовать в дальнейших расчетах, необходимо провести линеаризацию данных.



Рис. 3.39. Дизайн эксперимента «Тест (ELISA IgG)n»: 1 — к-ячейка ТС с сорбированным (пАГ)к, 2 — ТС с N ячейками с сорбированными пАГ ($1 \leq k \leq N$), 3 — смешивание пАГ с сывороткой крови в ячейках ТС, 4 — ТС после ИФА, 5 — спектрофотометр для измерения ОП в ячейках ТС после ИФА

Этот процесс проводится на основе калибровочной кривой (рис. 3.40 — б) с использованием специальных калибраторов, которые представляют собой известные значения концентраций общего IgG [64, 65]. Калибраторы в виде субстратов моноклональных IgG антител наносятся в определенный ряд лунок тест-системы (на рис. 3.40 — 1×ABCDEF), и по значениям ОП для этих лунок строят калибровочную кривую в координатах (ОП)_j — концентрация общего (IgG)_j, где j — индекс j-го калибратора. Следующим этапом процесса получения корректных выходных данных теста ELISA IgG является пересчет измеренных в процессе ИФА оптических плотностей на основе экспериментально полученной калибровочной кривой (рис. 3.40 — б). При этом для каждого значения (ОП)_n, полученного в n-й лунке системы, по калибровочной кривой находится величина концентрации С_n специфического (сIgG)_n, связанвшегося с соответствующим (пАГ)_n, сорбированным в данной лунке. Именно в процессе процедуры линейризации непосредственно регистрируемые в процессе ИФА величины ОП переводятся в значения величин концентраций и приобретают размерность концентрации (г/л, мкг/мл). Из дизайна эксперимента следует, что (ELISA IgG)_n — диагностический тест, в ходе которого диагностируются процессы взаимодействия специфических иммуноглобулинов сIgG с представительной выборкой пАГ. Для теста (ELISA IgG)_n (1 ≤ n ≤ N) как инструмента диагностики иммунных реакций «антиген — антитело» (пАГ-сIgG) характерны следующие оценки: чувствительность 10⁻⁹–10⁻¹² моль (вплоть до 10⁻²¹ моль в образце), специфичность порядка 100 % (IgG), относительная погрешность

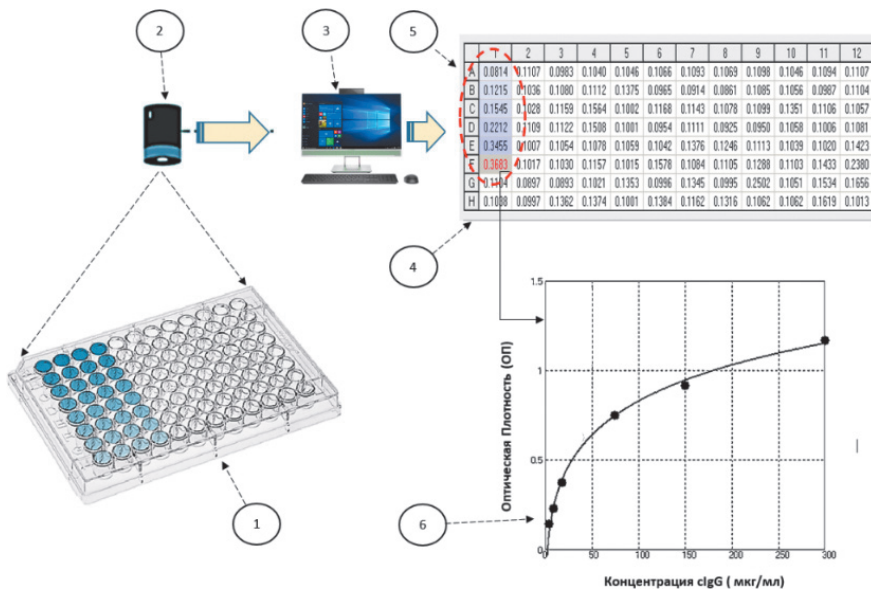


Рис. 3.40. Сканируемая ТС (1), спектрофотометр (2), компьютер (3), выходной цифровой файл (4), набор калибраторов (5), калибровочная кривая (6)

измерения единичного значения величины концентрации Cn(cIgG) мкг/мл порядка (3,0–5,0)% [41].

Отметим, что медицинские определения *чувствительности S1* и *специфичности S2* (см. глоссарий) к тесту (ELISA IgG)n как методу диагностики иммунных реакций «антиген — антитело» (пАГ-cIgG) абсолютно неприменимы и использование данных определений в ряде научных статей применительно к тесту (ELISA IgG)n, как и к любым тестам на ПН, физически некорректно.

4.3. Графическое представление выходных данных теста (ELISA IgG)n

С физической точки зрения интегральный результат (многокомпонентного) иммунологического теста (ELISA IgG)n представляет собой информационный сигнал, состоящий из совокупности результатов N независимых тестов (ELISA IgG)n ($1 \leq n \leq N$). В каждом элементарном n-м тесте регистрируется амплитуда иммунокомплексной реакции (пАГ)n-cAT, пропорциональная количеству cAT, связывающихся с n-м пАГ [41]. В математическом виде набор регистрируемых в k-м тесте (ELISA IgG)nk величин концентраций Cnk (мкг/мл) специфических иммуноглобулинов (cIgG)n может быть представлен рядом вида

$$C_{nk}(\text{IgG}) = \{C1(\text{IgG}) \dots Cn(\text{IgG}) \dots CN(\text{IgG})\}; \quad (3.1)$$

где ($1 \leq nk \leq Nk$), Cnk (г/л, мкг/мл) — регистрируемая в k-м тесте величина концентрации специфических к n-му пищевому антигену специфических

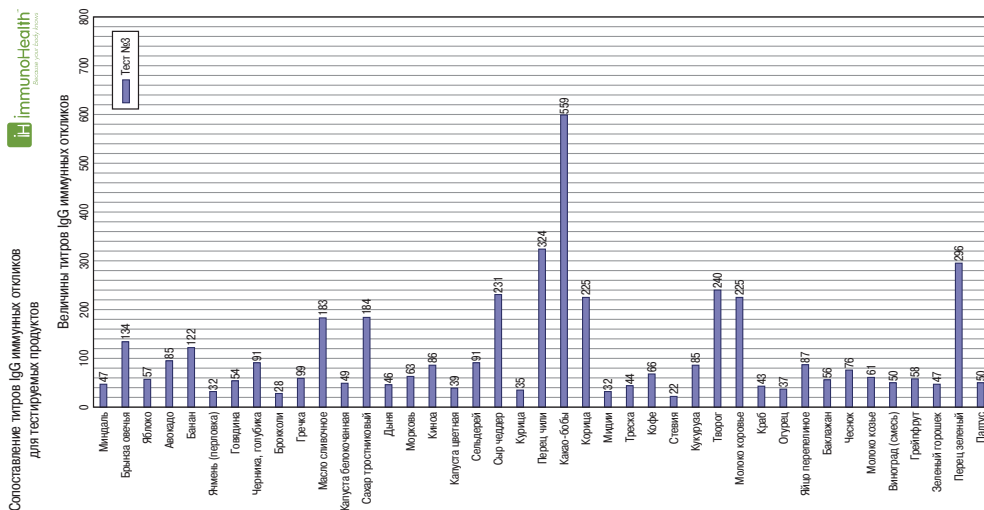


Рис. 3.41. Результаты теста (ELISA IgG)n в виде графического изображения IgG иммунных откликов для каждого пАГ. По оси X — тестируемые пАГ, по оси Y — концентрация специфических cIgG (мкг/мл). (Тест-система «Иммунохелс», 111 пАГ, показана часть из 111 откликов)

Сравнение распределения титров в ранжированных рядах

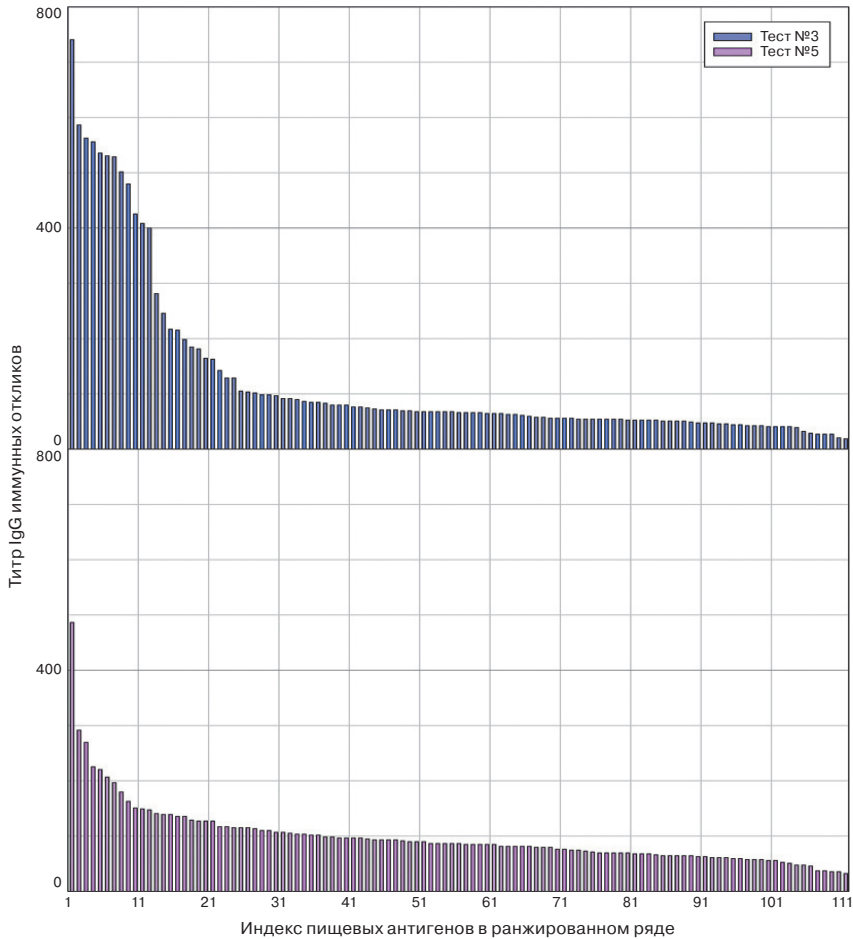


Рис. 3.42. Ранжированные дискретные вариационные ряды, состоящие из IgG иммунных откликов. По оси X — тестируемые ПАГ, по оси Y — концентрация специфических cIgG (мкг/мл). (Тест-система «Иммунохелс», 111 ПАГ (два произвольных теста (ELISA IgG)n)

антител — (cIgG)n, в принятой терминологии — единичный IgG иммунный отклик. Таким образом, с математической точки зрения каждый суммарный результат k-го теста (ELISA IgG)n_k является k-й выборкой {C1, C2, ... CN}_k объемом N_k, представляемой в виде дискретного вариационного ряда, варианты которого C_{nk} (1 ≤ n ≤ N_k) суть величины концентраций (cIgG)_{nk}, экспериментально получаемые в k-м тесте для каждого n-го ПАГ [42, 82, 83]. Данные реального выходного файла (4) (рис. 3.40) могут быть представлены графически в виде совокупности амплитуд IgG иммунных откликов (рис. 3.41), в ранжированном виде (рис. 3.42), в виде частотной гистограммы (ЧГ) (рис. 3.43) или функции

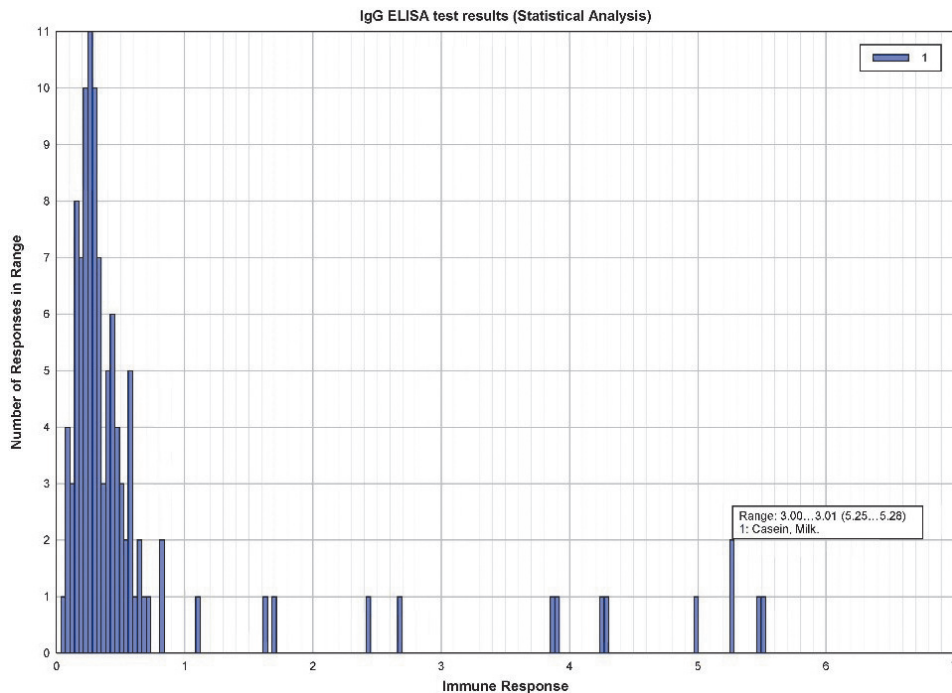


Рис. 3.43. Частотная гистограмма IgG иммунных откликов (3.1). По оси Y — количество IgG иммунных откликов — (lp), расположенных в Δp — единичном интервале ($1 \ll p \leq m$), m — число разбиений измеряемого диапазона концентраций, определяемое по формуле Стерджесса [82] $m = 1 + 3,322 \lg N$, где N — общее число регистрируемых IgG иммунных откликов в эксперименте. По оси X — концентрации IgG (y. e.)

плотности распределения вероятности (ФПРВ) (англ. *PDF — Probability Density Function*) IgG иммунных откликов по диапазону измерений (рис. 3.44) [82, 83].

4.4. Математический подход к обработке данных теста (ELISA IgG)n

Как было отмечено в обзоре тестов на ПН, введение величин *референтных интервалов* и критериев «*норма — патология*», широко используемых в медицинской практике, применительно к результатам теста (ELISA IgG)n физически некорректно. Для формирования корректного подхода к обработке результатов тестирования авторы использовали подходы теории случайных процессов [82].

Из статистической физики и теории вероятности известно, что наиболее корректным инструментом получения информации о неизвестном объекте является информация о виде функции плотности распределения вероятности (ФПРВ) амплитуд регистрируемых случайных откликов, являющихся следствием взаимодействия объекта с ансамблем возмущающих физических

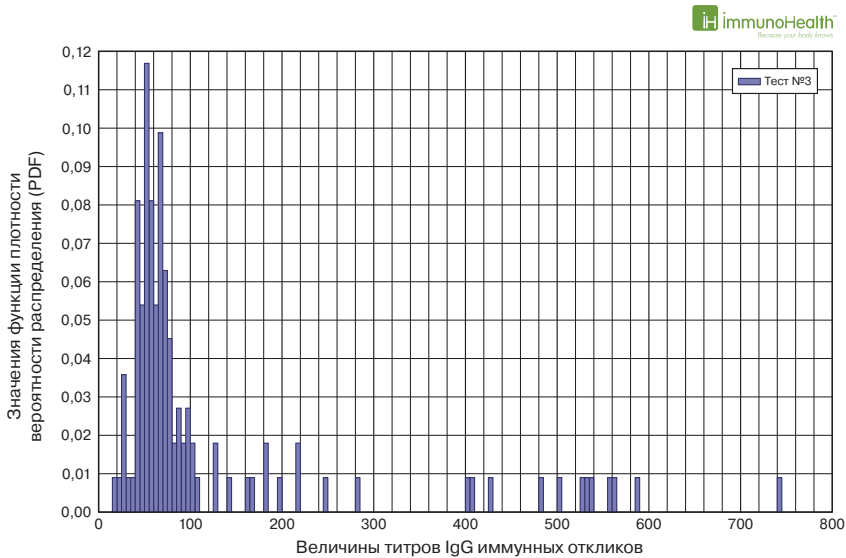


Рис. 3.44. Вид функции плотности распределения вероятности ФПРВ (*PDF* — *Probability Density Function*) IgG иммунных откликов по диапазону измерений. Ось абсцисс — концентрация специфических IgG (мкг/мл), по оси ординат — значения ФПРВ. (Тест-система «Иммунохелс», 111 пАГ)

факторов [82, 83]. В случае с многокомпонентным тестом (ELISA IgG)n исследуемым объектом является определенное звено ИС человека, представленное статистически представительным ансамблем иммуноглобулинов класса G (IgG), а возмущающим фактором — тестируемый набор физически разнородных ПАГ.

Именно этот подход, хорошо известный в физике случайных процессов, авторы использовали для создания методики обработки данных теста (ELISA IgG)n в целях обнаружения и идентификации в регистрируемом наборе из N иммунных реакций от N ПАГ (3.1) реакций *гиперчувствительности Тип III* ПАГ(i), инициирующих данные реакции.

Поскольку с физической точки зрения многократное тестирование образца крови ПАГ *in vitro* на основе теста (ELISA IgG)n формально не отличается от процесса тестирования неизвестного объекта пробами с различными физико-химическими свойствами, то единственно возможным подходом к получению корректной информации о характере взаимодействия объекта (крови) с набором физически разнородных ПАГ является анализ статистики распределений физических величин, регистрируемых в эксперименте, в частности анализ вида функции плотности распределения вероятности (ФПРВ) IgG иммунных откликов по диапазону (шкале) измерений [82, 83]. Заметим, что этот подход изначально предполагает наличие достоверной статистической выборки тестируемых ПАГ в k -м тесте $N_k \gg 1$, позволяющей строить корректную

ФПРВ иммунных откликов. Для решения задачи нахождения физически и математически корректного критерия, позволяющего идентифицировать пАГ(i) по результатам теста (ELISA IgG)n, был проведен сравнительный анализ характеристик интегральных IgG иммунных ответов (ИИО), полученных путем тестирования представительных выборок образцов крови, взятых от различных индивидуумов — резидентов различных стран. В известной авторам литературе подобные исследования не представлены. В качестве статистических выборок были взяты произвольно выбранные сто результатов тестов из более чем 7000 тестов (ELISA IgG)n, проведенных для жителей штатов Огайо и Нью-Йорк (США) в компаниях ImmunoHealth Int. (www.immunohealth.com, США) и ImuPrintMedical (www.imuprintmedical.com, США), и сто выборочных результатов тестов из более чем 15000, проведенных для жителей Эстонии и ЕС в клинике ROLE (www.roclinic.ee, Эстония). Дополнительные сравнительные данные были получены по результатам ста произвольно взятых тестов из более чем 10000 тестов, проведенных в компании ООО «Иммунохелс Рус» (РФ) (www.immunohealth.ru РФ) для жителей РФ. Тестирование производилось на тест-системах (ТС) производства компаний US BioTek (www.usbiotech.com, США), Biomerica (www.biomerica.com, США), PBTS (www.pbts.com, США), «Иммуновет» (www.immunovet.ru, РФ). Таким образом, авторы имели возможность сравнения характеристик интегральных IgG-опосредованных иммунных ответов, полученных при тестировании представительных неселективных выборок резидентов США, ЕС и РФ. При тестировании в разных странах использовались ТС различных производителей с разным количеством и составом пАГ. Для обработки данных тестов (ELISA IgG)n были применены пакеты программ *Blood Scan*, *Blood Scan Research* (разработка ImmunoHealth Int., США), *ImmunoHealth™ IT* (разработки «Иммунохелс Рус», РФ), *ImmuPrint™ Duo* (разработка ImmuPrint Medical, США), а также программа *EasyFit Professional* (производства MathWay Technologies, США). Ограниченный объем монографии не позволяет привести весь массив полученной экспериментальной информации. В качестве примеров приведены только выборочные данные, позволяющие понять базовые принципы решения поставленной задачи.

4.5. Вид частотных гистограмм и функций плотности распределения вероятности (ФПРВ) IgG иммунных откликов от тестируемых пАГ в тесте (ELISA IgG)n

В данном разделе представлена наиболее важная статистически достоверная информация о виде частотных гистограмм (ЧГ) или ФПРВ амплитуд IgG иммунных откликов по шкале измерений, построенных по результатам тестов (ELISA IgG)n, проводимых с использованием ТС от разных производителей с различным набором тестируемых пАГ.

На рис. 3.46–3.48 представлены результаты десяти тестов (ELISA IgG)_n для трех различных ТС, построенных в 3D. Вид ЧГ или ФПРВ, подобный изображенным на рис. 3.44–3.45, статистически достоверно наблюдается в подавляющем большинстве тестов (ELISA IgG)_n вне зависимости от типа ТС и состава пАГ.

На основании обработки статистически достоверных результатов тестирования представительных выборок пациентов из разных популяций различными ТС с различным набором тестируемых пАГ можно сделать базовый вывод: частотные гистограммы (ЧГ) или функции плотности распределения вероятности (ФПРВ) IgG иммунных откликов по диапазону измерений в N-компонентном тесте (ELISA IgG)_n в большинстве случаев (> более 99% тестов) состоят из двух частей (А и В) (рис. 3.48), при этом часть А представлена квазиплоским спектром (рис. 3.48) (А), а ее огибающая при количестве тестируемых пАГ $N \gg 1$ описывается в первом приближении логнормальным распределением (рис. 3.50, $K = 10$, рис. 3.51, $K = 100$, где K — количество тестов).

На основании анализа статистически достоверных экспериментальных данных можно выдвинуть предположение о том, что именно часть (А)

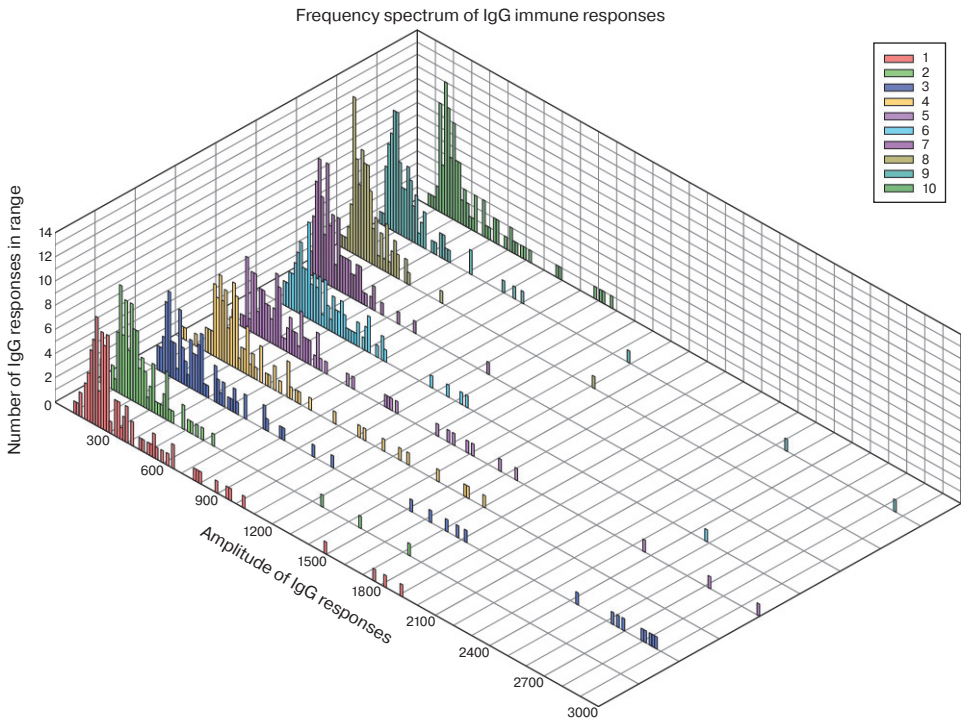


Рис. 3.45. Вид частотных гистограмм IgG иммунных откликов для десяти тестов (IgG ELISA)_n в 3D. Ось X — концентрация cIgG (мкг/мл), ось Y — количество откликов в единичном интервале концентраций. (Тест-система US BioTek, США, 111 пАГ)

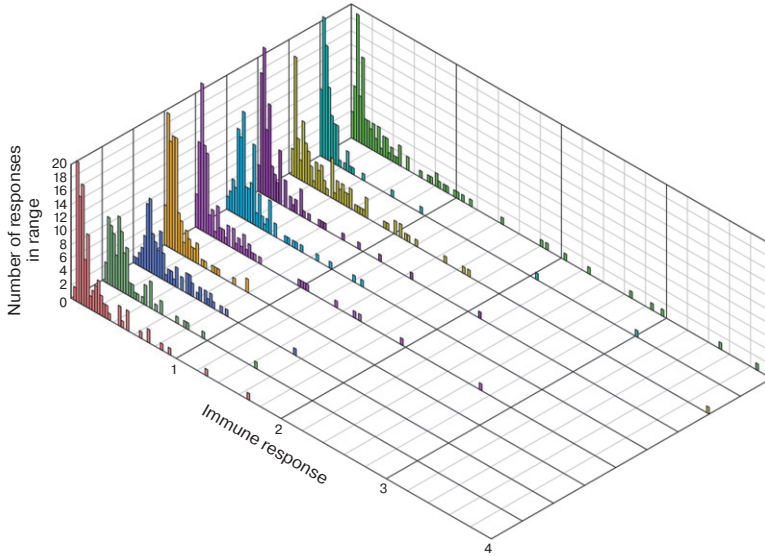


Рис. 3.46. Вид частотных гистограмм IgG иммунных откликов для десяти тестов (IgG ELISA)п в 3D. Ось X — концентрация сIgG (мкг/мл), ось Y — количество откликов в единичном интервале концентраций. (Тест-система Biomerica, США, 111 пАГ)

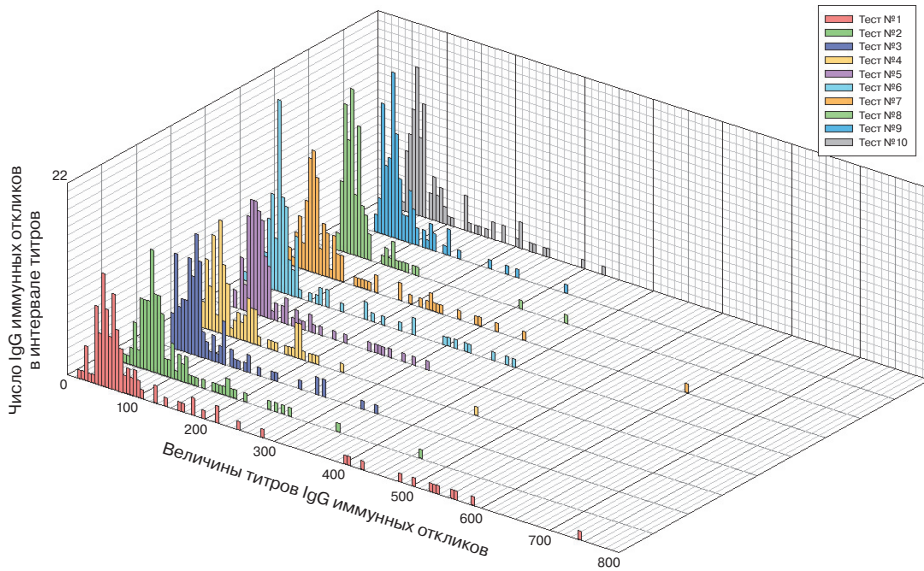


Рис. 3.47. Вид частотных гистограмм IgG иммунных откликов для десяти тестов (ELISA IgG)п в 3D. Ось X — концентрация сIgG (мкг/мл), ось Y — количество откликов в единичном интервале концентраций. (Тест-система «Имунохелс», 111 пАГ)

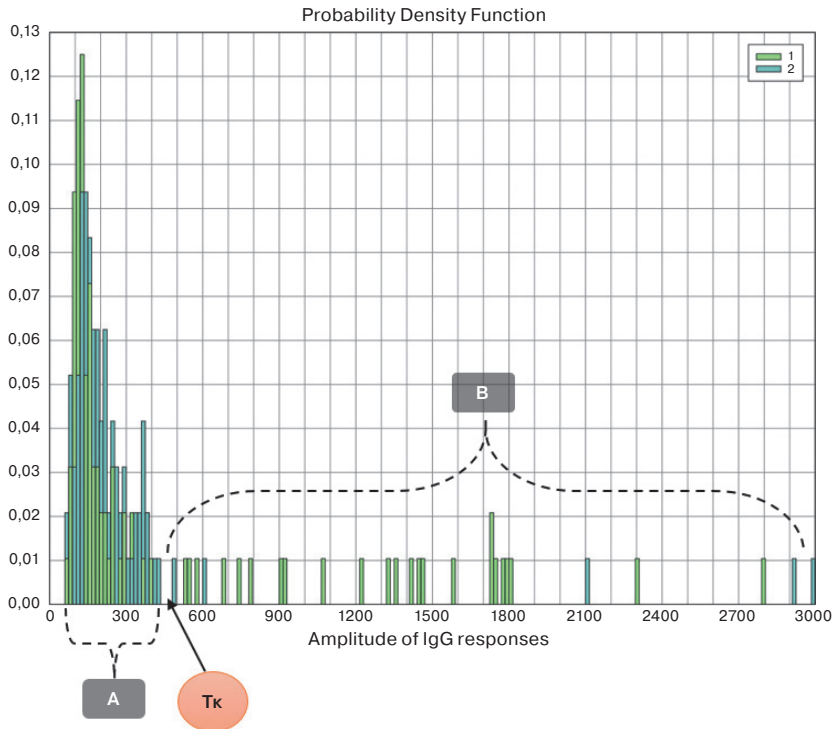


Рис. 3.48. Вид функции плотности распределения вероятности ФПРВ (PDF — *Probability Density Function*) IgG иммунных откликов для теста (IgG ELISA)п в 2D. Ось X — концентрация специфических IgG (мкг/мл), ось Y — значения ФПРВ. **А** — область малых значений амплитуд IgG иммунных откликов, **В** — область аномальных значений амплитуд IgG иммунных откликов; **Тк** — граница раздела между областями **А** и **В** для к-го теста; (тест-система US BioTek, США, 111 ПАГ)

регистрируемого в эксперименте *in vitro* интегрального IgG-опосредованного иммунного ответа инициирована теми ПАГ в общей выборке ПАГ, дозы которых в кровотоке *in vivo* достигли «критической» величины, достаточной и необходимой для индуцирования адаптивного иммунного ответа, но недостаточной для нарушения иммунологического равновесия между внутренней и внешней средами организма.

Можно предположить, что это ПАГ, к которым ИС иммунологически частично толерантна, поэтому иммунный ответ ИС к этим ПАГ имеет место, но слабо выражен. Как известно, *частичная иммунологическая толерантность* предполагает относительно низкий уровень адаптивного иммунного ответа на инвазию АГ, что и наблюдается в модельном эксперименте *in vitro*. С большой вероятностью все ПАГ, принадлежащие области (**А**), будут в составе иммунных комплексов элиминированы из организма ретикулоэндотелиальной системой.

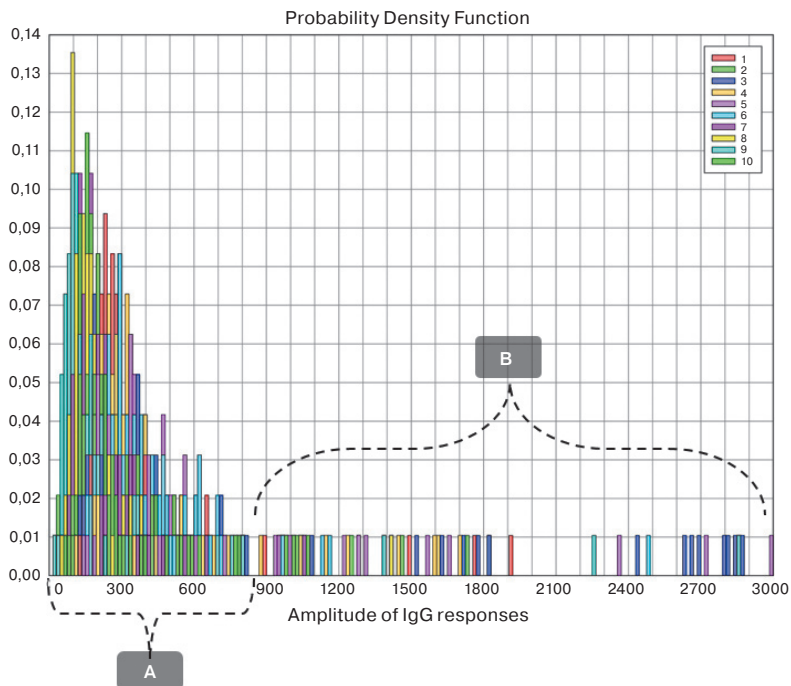


Рис. 3.49. Вид функции плотности распределения вероятности ФПРВ (*PDF* — *Probability Density Function*) IgG иммунных откликов для десяти тестов (IgG ELISA)n в 2D. Ось X — концентрация специфических IgG (мкг/мл), ось Y — значения ФПРВ. (1110 откликов, тест-система US BioTek, США, 111 пАГ)

Часть (B) (рис. 3.48) для единичного теста (ELISA IgG)n представляет собой набор дискретных IgG иммунных откликов, в общем случае произвольно распределенных по шкале измерений вне расположения области (A). Часть (B) во всех тестах (ELISA IgG)n строго «персонализирована», имеет характерный вид для каждого теста и, по концепции авторов, может быть интерпретирована как совокупность аномальных иммунокомплексных реакций или *реакций гиперчувствительности Тип III* ИС индивидуума на определенные пАГ(i), набор которых специфичен и неповторим для каждого человека. Можно предположить, что дискретная часть ФПРВ IgG иммунных откликов образована пищевыми антигенами — иммуноантагонистами пАГ(i), поступающими в кровоток *in vivo* в дозах, значительно превышающих критическую для данного организма и вследствие этого вызывающих гуморальный адаптивный иммунный ответ с аномально высокой амплитудой (концентрацией специфических IgG к данному пАГ). Для данной ситуации авторы предлагают ввести термин «*интолерантность*», и в этом смысле пАГ(i) — это пищевые антигены, к которым ИС *иммунологически интолерантна* в сложившейся ситуации пищевой нагрузки и/или состояния мукозального иммунитета, ответственного за кишечную проницаемость.

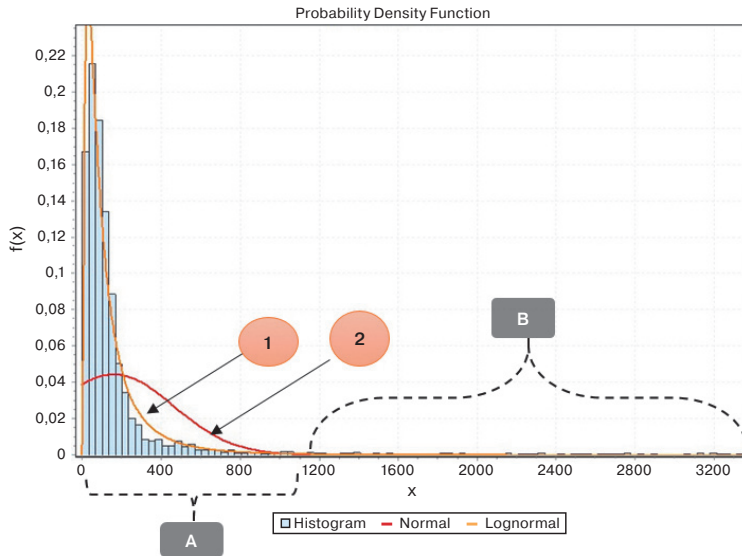


Рис. 3.50. Вид функции плотности распределения вероятности ФПРВ (*PDF* — *Probability Density Function*) IgG иммунных откликов для результатов 100 тестов (IgG ELISA)_n 11100 откликов в 2D. Ось X — концентрация специфических IgG (мкг/мл), ось Y — значения ФПРВ, 1 — огибающая части A в ФПРВ результатов 100 тестов (логнормальное распределение), 2 — нормальное распределение. (Тест-система US BioTek, США, 111 ПАГ)

4.6. Критерий «норма — аномалия». Идентификация пищевых антигенов — иммуноантагонистов ПАГ(i) по данным теста (ELISA IgG)_n

Существование двойной структуры в ЧГ и ФПРВ IgG иммунных откликов, обусловленной различиями в уровне *иммунологической толерантности* ИС к тестируемым ПАГ, позволяет естественным образом ввести физически корректный индивидуальный критерий, обозначенный авторами как критерий «норма — аномалия» (*N/A*), обозначающий границу раздела между частями (A) и (B) в частотной гистограмме (ЧГ) или ФПРВ IgG иммунных откликов. Согласно концепции авторов, граница раздела T_k между дискретной (B) и сплошной (A) частями ЧГ или ФПРВ для каждого единичного теста (ELISA IgG)_nк (рис. 3.48) является искомым строго персонализированным критерием, отделяющим IgG иммунные отклики от ПАГ, к которым ИС *иммунологически толерантна*, от иммунных откликов от пищевых антигенов — иммуноантагонистов ПАГ(i), к которым ИС *иммунологически интолерантна* вследствие генетических особенностей, этнической принадлежности к иной пищевой среде и пр.

Граница раздела между сплошной A и дискретной B частями ЧГ или ФПРВ для произвольного k-го теста (ELISA IgG)_nк определяется из соотношения

$$C_k \max (A) \leq T_k \leq C_k \min (B), \quad (3.2)$$

где T_k (IgG) — персонализированный критерий «норма — аномалия», или величина концентрации специфических IgG, соответствующая положению границы раздела частей **A** и **B** в ЧГ или ФПРВ для теста (ELISA IgG)_{nк}; $C_k \max(A)$ — величина концентрации, соответствующая максимальному значению концентрации IgG иммунных откликов в части (A) ЧГ или ФПРВ; $C_k \min(B)$ — величина концентрации, соответствующая минимальному значению концентрации IgG иммунных откликов в части (B) ЧГ или ФПРВ.

Абсолютная величина персонализированного критерия T_k , определяющего положение границы раздела между частями (A) и (B) в ЧГ или ФПРВ для k -го теста (ELISA IgG)_{nк} ($1 \leq k \leq K$), с достаточной точностью определяется по теории выбросов или на основании экспериментальных критериев в процессе обработки данных [86, 87]. Вычисление программным путем персонализированного критерия «норма — аномалия» T_k для теста (ELISA IgG)_{nк} позволяет определить количество всех дискретов N_{dk} или аномальных IgG иммунных откликов (реакций *гиперчувствительности Тип III*), дислоцированных в области **B** (рис. 3.48), равное количеству пищевых антигенов — иммуноантагонистов пАГ(i)_к, вызвавших данные реакции в k -м тесте, и идентифицировать пАГ(i)_к в наборе тестируемых пАГ для последующей элиминации из рациона пациента. Разработанный и предлагаемый критерий «норма — аномалия» корректен с математической и физической точек зрения и не нуждается во введении искусственных референтных значений, используемых в современной практике тестирования.

Критерий «норма — аномалия» строго индивидуален, поскольку строго индивидуален набор патологических иммунокомплексных реакций — структура **B** на рис. 3.46–3.49 к набору тестируемых пАГ у каждого человека, больного или здорового. Персонализированный критерий «норма — аномалия», в отличие от принятого в аллергологии критерия «норма — патология», не имеет никакой связи с реальными или потенциальными клиническими проявлениями. Это критерий, характеризующий границу раздела амплитуд иммунных реакций от пАГ, к которым ИС *частично толерантна*, и пАГ(i), которые по строго индивидуальным причинам присутствуют в больших дозах в кровотоке и к которым ИС *интолерантна*.

Введение физически корректного критерия «норма — аномалия» T_k , позволяет идентифицировать персонализированный набор пАГ-иммуноантагонистов — пАГ(i), вызывающих реакции *гиперчувствительности Тип III*. По гипотезе авторов, при постоянном поступлении пАГ(i) в кровотоки именно реакции *гиперчувствительности*, индуцируемые пАГ(i), являются тем триггером, который вызывает каскад патологических реакций в организме человека, вероятно приводящих к развитию неинфекционных хронических

заболеваний (НХЗ), называемых болезнями цивилизации. Элиминация ПАГ(к), найденных по критерию «норма — аномалия» по данным корректно проведенного теста (ELISA IgG)_nк, позволяет избавить ИС индивидуума от избыточной антигенной нагрузки, что приводит к частичному или полному исчезновению симптомов ряда НХЗ. Патогенетически этот эффект выражается в снижении нагрузки на эффекторные иммунные реакции, направленные на элиминацию причинных пищевых АГ, что достигается соблюдением персонализированной элиминационной диеты, построенной с использованием предложенного критерия «норма — аномалия» [15, 16].

Можно резюмировать, что многокомпонентный тест (ELISA IgG)_n к ПАГ совместно с методикой обработки данных, основанной на использовании критерия «норма — аномалия» Тк, является диагностическим тестом, позволяющим решить основную задачу иммунодиетологии — идентификацию ПАГ(i), вызывающих аномальные иммунокомплексные реакции ПАГ-сIgG, отождествляемые, по концепции авторов, с реакциями *гиперчувствительности Тип III*. В отличие от аллергологии, формально имеющей дело только с больными людьми — аллергиками, тест (ELISA IgG)_n к ПАГ применим также к совершенно здоровым людям, при этом результаты тестирования имеют превентивный характер, позволяя здоровому человеку исключать из своего рациона продукты питания, вызывающие аномальные по амплитуде реакции его ИС, до наступления патологии.

В разработанной авторами методике величина персонализированного критерия «норма — аномалия» с заданной точностью определяется программным путем на основе статистического анализа экспериментальных данных многокомпонентного теста (ELISA IgG)_n к ПАГ по разработанным алгоритмам программой ImmunoHealth™ ИТ. Базовым требованием нахождения корректного значения величины критерия «норма — аномалия» является наличие статистически представительного набора значений титров Сп(cIgG), т.е. необходимо и достаточно, чтобы величина объема выборки N тестируемых ПАГ приблизительно удовлетворяла соотношению $N \geq 90$.

Погрешность k-го теста (ELISA IgG)_nк, как правило, определяют величиной погрешности измерения амплитуды единичного иммунного отклика (рис. 3.41), т.е. единичного значения концентрации специфических иммуноглобулинов — Сп(cIgG). В реальности величина погрешности теста определяется не только и не столько погрешностью измерения одного иммунного отклика, а в основном погрешностью определения числа идентифицируемых патологических иммунокомплексных реакций и соответствующих ПАГ(i), погрешность в определении числа ПАГ(i) всецело определяется значением величины титра, корректно разделяющего структуры А и В в ФПРВ (рис. 3.48). При фиксированном значении титра Тк для всех тестов, принятом в большинстве лабораторий

мира, на уровне половины значений шкалы измерения (рис. 3.32) относительная погрешность в определении числа пАГ(i), по данным сравнительных экспериментов, находится в пределах от 60% до 100%. Использование же персонализированного критерия «норма — аномалия» Тк гарантирует минимальную погрешность в определении количества пАГ(i) и приводит к идентификации кластеров интолерантности ИС к пАГ, объединенных определенным антигенным «средством». Более подробно вопросы погрешности тестирования обсуждены в главе 4.

Таким образом, именно введение критерия «норма — аномалия» делает тест (ELISA IgG)n корректным и надежным инструментом иммунодиетологии.

4.7. Тест (ELISA IgG4)n к пАГ

Ряд лабораторий различных стран предлагает вместо теста (ELISA IgG)n формально аналогичный иммунологический тест (ELISA IgG4)n, но использующий в качестве маркера один из субклассов иммуноглобулинов G -(G4) [90]. Антитела изотипа IgG4 в количественном отношении представляют собой наименьшую часть иммуноглобулина G. Общая концентрация IgG в крови у взрослого человека составляет 8,0–16,0 г/л. Концентрация изотипа IgG4 — 0,08–1,4 г/л, или около 4% от суммарного его количества в сыворотке крови взрослых людей. Период полураспада IgG4 — 21–23 дня. По способности взаимодействовать с компонентом комплемента и, в частности, с C1q изотипы иммуноглобулина класса G расположены в порядке убывания: IgG3 > IgG1 > IgG2 > IgG4. Синтез IgG4 у детей начинается на 2–4-м месяце жизни, при этом организм новорожденного может получать IgG4 трансплацентарно или с молоком матери. К 5-летнему возрасту синтез IgG4 приближается к таковому у взрослого человека. В отличие от Ig других классов только IgG4 способны проникать через плаценту, приобретая функции основного защитного фактора у новорожденного ребенка. Субкласс IgG4 обладает значительной гетерогенностью вследствие высокой генетической изменчивости, в связи с чем антитела изотипа IgG4 могут выполнять достаточно разнообразные функции в иммунном ответе. Представляет интерес возможность антител IgG4 сочетать функции анафилактических (реагиновых) и блокирующих (протективных) антител одновременно. Именно обнаружение реагиновых свойств у антител субкласса IgG4 привлекает к ним внимание многих исследователей. Отличительным иммунологическим свойством IgG4-антител является то, что они единственные из IgG в составе комплексов не активируют комплемент, не обладают опсонизирующей активностью, слабо связываются с моноцитами, гранулоцитами, лимфоцитами, тучными клетками (и протеином А).

Поскольку основная функция IgG4-антител связана с элиминацией чужеродных белков из организма, увеличение уровня специфических для того или

инного антигена IgG4-антител обычно свидетельствует о наличии избыточной и длительно продолжающейся минорной антигенной стимуляции иммунной системы человека не только чужеродными антигенами (бактерии, грибы, паразиты, аллергены), но и аутоантигенами.

В настоящее время продолжает обсуждаться роль IgG4 в развитии различных форм реакций на пищу, особенно на пищевую аллергию немедленного типа, опосредованную иммуноглобулинами класса E [91, 92]. Механизм действия IgG4-антител принципиально отличается от такового у IgE. IgG4-антитела, видимо, слабо способны к посредничеству в анафилактических реакциях через «прямое действие». IgG4-антитела обычно не ведут себя как прямые анафилактические антитела и не очень способны к прямому посредничеству в анафилактических реакциях «антиген — антитело — клетка-мишень», хотя небольшая их часть может связываться с базофилами или тучными клетками. Это, в свою очередь, может объяснить появление аллергических реакций на пищевые антигены, протекающих в скрытой, субклинической форме [91]. В ряде исследований было показано, что IgG4 синтезируются на пищевые аллергены, такие как молочные белки, яичные белок и желток, пшеница, говядина, свинина и баранина. Показана связь повышенного уровня IgG4 к пищевым белкам с рядом хронических заболеваний. В исследованиях участвовали больные с тяжелыми заболеваниями, не поддававшимися традиционному медикаментозному лечению, в том числе риниты, головные боли, кашель, метеоризм, хроническая усталость, головокружение, хрипота, диарея, мигрени, воспаление слизистой глаз, отиты, тошнота, раздражения кожи, бронхиальная астма, спазмы кишечника, кожная сыпь, поведенческие проблемы. Устранение из диеты пищевых продуктов, дававших положительную реакцию, привело к снятию тяжести симптоматики у 70 % больных в среднем на 75 %, причем у 20 % больных наблюдалось полное выздоровление. Отмечено, что наиболее яркие результаты были получены у особо тяжелых больных, нечувствительных к другим формам терапии. Существенно, что больные, участвовавшие в этом испытании, не подвергались другой терапии [93]. В ряде работ показана связь повышенного уровня IgG4 к пищевым белкам с развитием *атопического дерматита* [94], *синдрома раздраженного кишечника* [95, 96], *анемии и хронического бронхита* [97], *эозинофильного эзофагита* [98–101], развитием интолерантности к продуктам в зрелом возрасте при высоком уровне IgG4 в детстве [102].

В США тест ИФА ELISA IgG4 предлагает компания Meta Metrix (www.metametrix.com), в ЕС — компания Dr. Fooke (www.fooke-lab.de). В РФ методология тестирования СПА на основе ELISA IgG4 носит название «АЛУТЕСТ» и защищена патентом [103].

Несмотря на достаточно большое количество клинических доказательств о существовании корреляции между повышенной концентрацией

иммуноглобулинов класса G4 к пАГ и развитием ряда хронических заболеваний, идет ожесточенный спор о правомочности применения этих методов для диагностики патологических состояний человека. В частности, приводится заключение экспертной комиссии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) по поводу определения специфических IgG4-антител к пищевым аллергенам [28, 34]. Доводы следующие: необходимо разделять иммунопатологические реакции, в которых участвуют IgG4-антитела, и реакции, вызванные IgG1-IgG3-антителами. По мнению оппонентов, определение IgG4-антител к пищевым продуктам бессмысленно, поскольку IgG4-антитела не вызывают опсонизацию фагоцитирующих клеток и являются блокирующими антителами при IgE-зависимых аллергических реакциях. А IgG1-IgG3-антитела вызывают опсонизацию фагоцитирующих клеток, активируют систему комплемента и т. д.

На основании этого довода в США, Австралии и ЕС официальной медициной было признано, что определение IgG4-антител нельзя использовать для диагностики пищевой аллергии и пищевой непереносимости. Вопрос применимости иммуноглобулинов субкласса G4 как маркеров диагностики определенных типов патологий организма требует проведения дополнительных корректных исследований.

4.8. Выводы

1. Многокомпонентный иммуноферментный анализ (ELISA IgG)n на специфические к пищевым антигенам иммуноглобулины класса G (IgG) с высокой точностью показывает концентрацию специфических антител, которая является отражением картины взаимодействия иммунной системы человека (здорового или больного) для каждого n-го пищевого антигена из представительной выборки из N тестируемых антигенов.

2. Результатом многокомпонентного теста (ELISA IgG)n является совокупность N IgG иммунных откликов от N тестируемых пАГ, представляющая собой интегральный IgG иммунный ответ. Вид интегрального IgG иммунного ответа в числовом или графическом виде специфичен и уникален для каждого тестируемого индивидуума.

3. Иммунная система индивидуума в подавляющем большинстве случаев слабо реагирует (*частично толерантна*) на различие в физико-химических и аллергенных свойствах большинства пАГ из локальной пищевой среды, представленных в различных тест-системах. Этот эффект проявляется в виде наличия квазисплошной части ФПРВ или совокупности IgG иммунных откликов, сосредоточенной в области малых значений амплитуд иммунных реакций. И только ряд пАГ(i)-иммуноантагонистов вызывает аномальные реакции

(реакции гиперчувствительности Тип III), проявляющиеся в виде дискретной части ФПРВ, рассредоточенной по всей шкале измерений вне сплошной части.

4. Вид ФПРВ совокупности IgG иммунных откликов уникален и неповторим для каждой иммунной системы конкретного человека и может играть роль специфического маркера характера гиперчувствительности Тип III по IgG-признаку.

5. Многокомпонентный иммуноферментный анализ (ELISA IgG)n к ПАГ может быть использован в качестве надежного инструмента для создания персонализированной элиминационной диеты только на основе математически и физически корректного критерия «норма — аномалия».

6. Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод о том, что новое направление иммунодиетология™, базирующееся на корректно используемом многокомпонентном тесте (ELISA IgG)n к ПАГ, является перспективным направлением современной диетологии, в котором физически корректно учитываются индивидуальные реакции иммунной системы организма на представительную выборку ПАГ.

7. Тест (ELISA IgG)n не имеет никакого отношения к диагностике пищевой аллергии и иных патологических состояний индивидуумов.

8. Введение внутрь организма любого продукта, произведенного вне организма, «рассматривается» иммунной системой как инородное вторжение. Поскольку при подобном вторжении изменяются многочисленные параметры организма (и каждый в разной степени), то иммунная система, как регулятор гомеостаза организма в целом, использует различные механизмы защиты, так или иначе связанные с изменением свойств маркеров (изменение формы клеток, распределение по размерам, изменение концентрации разных подклассов иммуноглобулинов и т. д.). Из вышесказанного следует вывод: результаты различных тестов на ПН, сделанных с одним и тем же индивидуумом, должны существенно различаться, поскольку за изменение параметров выбранного маркера отвечает определенный механизм иммунной системы. Закономерен принципиальный вопрос: а какой тест «правильнее»? Что лучше — ALCAT, NOVO или YORK? Вопрос некорректен, ибо каждый специфический тест представляет собой по сути конкретный биофизический эксперимент с определенными специфическими частями и механизмами иммунной системы. Исключенные из рациона питания продукты-антагонисты по результатам данного специфического теста освобождают от лишней нагрузки именно эти механизмы иммунной системы. И именно поэтому элиминационные диеты, построенные по разным типам тестов, успешно «работают» и приводят к положительным результатам вне зависимости от выбранного теста, использование которого обусловлено выбором профессионального диетолога (иммунолога, аллерголога и т. д.). Результаты различных тестов с «селективно репрезентативными»



маркерами являются в определенной мере корректными, но их практическое использование требует понимания соответствия выбранного специфического маркера селективному механизму иммунной системы и корректного выбора соответствующих критериев селекции данных. Вывод для практикующего диетолога прост: результаты различных специфических тестов принципиально не сравнимы, поскольку выбор маркера (типа теста) автоматически означает выбор взаимодействия с конкретным механизмом иммунной системы.

Принципиально важно понимание того, что освобождение даже части специфических механизмов иммунной системы от лишней нагрузки приводит к интегральному положительному эффекту для всего организма.

Литература к главе 3

1. Roitt I. *Essential Immunology*. — Wiley-Blackwell, 2006.
2. Brostoff J., Challacombe S. J. *Food Allergy and Intolerance*. — Saunders, 2002.
3. Skypala I., Venter C. *Food Hypersensitivity: Diagnosing and Managing Food Allergies and Intolerance*. — Wiley-Blackwell, 2009.
4. Ногаллер А. М., Гушин И. С., Мазо В. К., Гмошинский И. В. *Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов*. — М.: Медицина, 2008.
5. Барановский А. Ю., Назаренко Л. И., Райхельсон К. Л. *Пищевая непереносимость*. — СПб.: Диалект, 2006.
6. Taylor S. L., Baumert J. L. Worldwide food allergy labeling and detection of allergens in processed foods // *Chem. Immunol. Allergy*, 2015, V. 101, P. 227–234 (doi: 10.1159/000373910).
7. Cordain L. et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century // *Am. J. Clin Nutr.*, 2005, V. 81, N. 2, P. 341–354.
8. Christ A., Lauterbach M., Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection // *Immunity*, 2019, V. 51, N. 5, P. 794–811 (doi: 10.1016/j.immuni.2019.09.020).
9. Young E., Stoneham M. D., Petruckevitch A. et al. A population study of food intolerance // *Lancet*, 1994, V. 343 (8906), P. 1127–1130.
10. Черевко Н. А., Скирневская А. В., Розенштейн М. Ю., Новиков П. С. и др. Особенности специфической гиперчувствительности к пищевым антигенам молочного и злакового кластеров у детей с расстройством аутистического спектра // *Бюллетень сибирской медицины*, 2018, т. 17, № 1, с. 159–166.
11. Novikov P. S., Cherevko N. A., Skirnevskaja A. V., Kondakov S. E. et al. The Role of IK-17 in the Development of Food Hypersensitivity and Metabolic Disturbances // *Proceedings «Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitation: Innovative Technologies»*, V. 10, 2018, P. 309–314. XXV World Congress

- on Rehabilitation in Medicine and Immunorehabilitation. Barcelona, Spain, April 20–23, 2018.
12. Новиков П. С., Черевко Н. А., Кондаков С. Э., Розенштейн А. З., Розенштейн М. Ю. Специфическая гиперчувствительность к пищевым антигенам — триггер развития анемии и гипотиреоза // Российский иммунологический журнал, 2017, т. 11 (20), № 4, с. 740–742.
 13. Новиков П. С., Черевко Н. А., Кондаков С. Э., Резапов Б. Р. и др. Гиперчувствительность к пищевым антигенам как предиктор развития метаболического синдрома // Цитокины и воспаление, 2016, т. 15, № 3–4, с. 280–284.
 14. Cherevko N., Novikov P., Kondakov S., Rozenshteyn A., Rozenshteyn M., Rezapov B. Influence of immunological tolerance to food antigens for the development of metabolic syndrome // Book of Abstracts The V European Congress of Preventive, Regenerative and Anti-Aging Medicine, 8–10 Sept. 2016, St.-Petersburg, Russia, p. 29–31.
 15. Розенштейн М. Ю., Розенштейн А. З., Кондаков С. Э., Черевко Н. А. Методологический подход к созданию персонафицированной элиминационной диеты при пищевой непереносимости, обусловленной иммунопатологическими реакциями III типа // Бюллетень сиб. мед., 2015, т. 14, № 4, с. 60–67.
 16. Wang H. Y., Li Y., Li J. J., Jiao C. H. et al. Serological investigation of IgG and IgE antibodies against food antigens in patients with inflammatory bowel disease. // World J. Clin. Cases, 2019, V. 7, N. 16, P. 2189–2203 (doi: 10.12998/wjcc.v7.i16.2189).
 17. Kingsley P., Stoakes I., The Nutron Diet. — Penguin Books Ltd., 1990.
 18. Pietschmann N. Food Intolerance: Immune Activation Through Diet-associated Stimuli in Chronic Disease // Altern. Ther. Health. Med., 2015, V. 21, N. 4, P. 42–52.
 19. Lovendale M. Testing for Delayed Food and Chemical Allergies Helps People Improve Their Health // American Journal of Preventive Care, 1999, V. 4, P. 1–2.
 20. Demoly P., Lebel B., Arnoux B., Allergen-induced mediator release tests // Allergy Review Series X: Progress in diagnosis of allergy in vitro, Allergy UK, 2003, V. 58, P. 553–558.
 21. Воейков В. Л., Кондаков С. Э., Розенталь В. М. и др. Способ диагностики индивидуальной чувствительности организма к пищевым продуктам. Патент РФ № 2152616 С1.
 22. Воробьева Н. Л., Агафонов В. Е., Волков А. В. Способ коррекции и оптимизации питания пациентов для оздоровления организма и снижения избыточного веса на основании определения IgG4 антител к продуктам питания. Патент РФ № 2185178 С1.
 23. Atkinson W., Sheldon T. A., Shaath N., Whorwell P. J. Food elimination on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial // Gut, 2004, V. 53, P. 1459–1464.

24. Pelsser L. M., Frankena K., Toorman J. et al. Effects of a restricted elimination diet on the behavior of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomized controlled trial // *Lancet*, 2011, V. 377, P. 494–503.
25. Guo H., Jiang T., Wang J. et al. The value of eliminating foods according to food - specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhea // *J. Int. Med. Res.*, 2012, V. 40, P. 204–210.
26. Zeng Q., Dong S.-Y., Wu L.-X., Li H., Sun Z.-J. et al. Variable Food-Specific IgG Antibody Levels in Healthy and Symptomatic Chinese Adults // *PLoS ONE*, 2013, 8:e53612 (doi: 10.1371/journal.pone.0053612).
27. Karakuła-Juchnowicz H., Szachta P., Juchnowicz D., Grochowski S., Gałęcka M. The role of IgG hypersensitivity in the pathogenesis and therapy of depressive disorders // *Eur. Psychiatry*, 2016, V. 33 (Supplement), P. S24–S25 (doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.01.839).
28. Kelso J. M., Unproven Diagnostic Tests for Adverse Reactions to Foods // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2017, V. 6, N. 2, P. 362–365.
29. Gocki J., Bartuzi Z. Role of immunoglobulin G antibodies in diagnosis of food allergy // *Adv. Dermatol. Allergol.*, 2016, XXXIII, N. 4, P. 253–256.
30. Shaw W. Clinical Usefulness of IgG Food Allergy Testing // *Mental Disorders*, 2016, June 29. Доступ: <https://www.immh.org/article-source/2016/6/29/clinical-usefulness-of-igg-food-allergy-testing>.
31. Bielory L. Unconventional theories and unproven methods in allergy // Adkinson F. Jr. B.B., Busse W., editor. *Middleton's allergy: principles and practice*. 8 ed. — Philadelphia: Mosby Elsevier, 2013, P. 1616–1630.
32. Mullin G. E. et al. Testing for food reactions: the good, the bad, and the ugly // *Nutr. Clin. Pract.*, 2010, V. 25, N. 2, P. 192–198.
33. Hunter J. O. Food elimination in IBS: the case for IgG testing remains doubtful // *Gut*, 2005, V. 54, N. 8, P. 1203.
34. Stapel S. O., Asero R., Ballmer-Weber B. K., Knol E. F. et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report // *Allergy*, 2008, V. 63, N. 7, P. 793–796 (doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01705.x).
35. Ruiz Sánchez J. G., Palma Milla S., Pelegrina Cortés B., López Plaza B. et al. A global vision of adverse reactions to foods: food allergy and food intolerance // *Nutr Hosp.*, 2018, V. 35, N. 4, P. 102–108 (doi: 10.20960/nh.2134). [Article in Spanish] (цитируется по PMID: 30070131).
36. Sicherer S. H., Teuber S. Adverse Reactions to Foods Committee. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, V. 114, N. 5, P. 1146–1150.
37. Moneret-Vautrin D. A., Kanny G., Frémont S. Laboratory tests for diagnosis of food allergy: advantages, disadvantages and future perspectives // *Eur. Ann. Allergy. Clin. Immunol.*, 2003, V. 35, N. 4, P. 113–9.

38. Moneret-Vautrin D. A. Food allergy diagnosis // *Allerg. Immunol (Paris)*, 2002, V. 34, N. 7, P. 241–244 [Article in French] (цитируется по PMID: 12389446).
39. Мунблит Д. Б., Корсунский И. А. Определение специфических IgG-антител к пищевым продуктам в диагностике пищевой аллергии: миф или реальность? // *Русский медицинский журнал*, 2016, № 18, с. 1206–1209.
40. Несмиянов П. Заработок на пищевой аллергии. Доступ: http://immunology.one/longread/no-longreadcat/food_allergy_testing/.
41. Егоров А. М., Осипов А. П., Дзантиев Б. Б., Гаврилова Е. М. Теория и практика иммуноферментного анализа. — М.: Высшая школа, 1991.
42. Долгов В. В., Ракова Н. Г. и др. Иммуноферментный анализ в клинико-диагностических лабораториях. — М.: Триада, 2007.
43. Розенштейн А. З., Розенштейн М. Ю., Кондаков С. Э., Черевко Н. А. Диагностика пищевой гиперчувствительности, опосредованной иммунопатологическими реакциями III типа // *Российский иммунологический журнал*, 2015, т. 9 (18), с. 150–153.
44. Rozeshteyn A. Z., Rozenshteyn M. Y., Volkov A. V. Method of Analysis, Detection and Correction of Food Intolerance in Humans // *Appl. Patent WO 2009/035529 A1*.
45. Розенштейн М. Ю., Розенштейн А. З., Кондаков С. Э., Черевко Н. А. Динамика специфических IgG к пищевым антигенам, как персонифицированный маркер состояния иммунной системы человека // *Российский иммунологический журнал*, 2015, т. 9 (18), № 2, с. 153–155.
46. Rinkel H. F. Diagnostic Measures in Atopic Infantile Eczema // *Southern Medical Journal*, 1936, V. 29, N. 5, P. 504–506.
47. Rinkel H. F. The management of clinical allergy // *Arch. Otolaryng.*, 1962, V. 76, P. 489–500.
48. Venter C., Meyer R. W., Nwaru B. I., Roduit C. et al. EAACI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis // *Allergy*, 2019, V. 74, N. 8, P. 1429–1444 (doi: 10.1111/all.13764).
49. Bryan W. T., Bryan M. P. Cytotoxic Reactions in the Diagnosis of Food Allergy // *Laryngoscope*, 1969, V. 79, P. 1453–1472.
50. Bryan W. T., Bryan M. P. The Application of In Vitro Cytotoxic Reactions to Clinical Diagnosis of Food Allergy // *Laryngoscope*, 1960, V. 70, P. 810–824.
51. Bindslev-Jensen C., Ballmer-Weber B. K., Bengtsson U., Blanco C. et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods — position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // *Allergy*, 2004, V. 59, P. 690–697.
52. Howanitz J. H., Howanitz P. J. *Laboratory Medicine: Test Selection and Interpretation*. — NY: Churchill Livingstone, 1991.
53. Sandberg D. H., Beck M., Pasula M. ALCAT: A new blood test for food sensitivities // *Proceedings of the Annual William Beaumont Gastrointestinal Symposium*, October, 1985.



54. Solomon B.A. The ALCAT Test — A guide and barometer in the therapy of environmental and food sensitivities // *Environmental Medicine*, 1990, V. 9, P. 54–59.
55. Kaats G.R., Pullin D., Parker L.K. The short term efficacy of the ALCAT test of food sensitivities to facilitate changes in body composition and self reported disease symptoms: A Randomized controlled study // *Am. J. Bariatric. Medicine*, 1996, Spring, P. 18–23.
56. Kingsley P., Stoakes I. *The Nutron Diet*. — Penguin Books Ltd., 1994.
57. Хайдуков С. В., Зурочка А. В. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине // *Медицинская иммунология*, 2007, т. 9, № 4–5, с. 373–378.
58. Riddell M.A., Byrnes G.B., Leydon J.A., Kelly H.A. Dried venous blood samples for the detection and quantification of measles IgG using a commercial enzyme immunoassay // *Bulletin of the World Health Organization*, 2003, V. 81, P. 701–707.
59. Lin Y.Q., Khetarpal R., Zhang Y., Song H., Li S.S. Combination of ELISA and dried blood spot technique for the quantification of large molecules using exenatide as a model // *J. Pharmacol. Toxicol Methods*, 2011, V. 64, N. 2, P. 124–128.
60. Кондаков С. Э., Прокопцева О. С., Розенштейн М. Ю., Розенштейн А. З., Черевко Н. А. Использование нового формата пробоподготовки в виде сухих пятен крови для измерения концентрации специфических IgG методом ИФА // *Вопросы питания*, 2016, т. 85, № 2, стр. 236 (материалы XVI Всероссийского конгресса нутрициологов и диетологов «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи», Москва, 2–4 июня 2016 г.).
61. *Диетология. Руководство. Серия «Спутник врача». 3-е издание / Под ред. проф. Барановского А. Ю.* — СПб.: Питер, 2008.
62. Барановский А. Ю., Назаренко Л. И. и др. *Пищевая аллергия (диагностика и лечение)*. — СПб.: Фарос Плюс, 2003.
63. Wild D. *The Immunoassay Handbook: Theory and applications of ligand binding, ELISA and related techniques*. — Newnes, 2013.
64. Voller A., Bidwell D. E., Barlett A. Enzyme immunoassays in diagnostic medicine // *Bulletin of the World Health Organization*, V. 53, P. 55–65.
65. Свежова Н. В., Шаркова В. Е., Громов Д. Б., Головаченко В. А., Полынцев Д. Г. Методы математической обработки данных в иммуноферментном анализе // *Клиническая лабораторная диагностика*, 2008, № 1, с. 3–10.
66. Hardman G., Hart G. Dietary advice based on food — specific IgG results // *Nutrition & Food Science*, 2007, V. 37, N. 1, P. 16–23.
67. Bentz S., Hausmann M., Piberger H., Kellermeier S. et al. Clinical Relevance of IgG Antibodies against Food Antigens in Crohn's Disease: A Double-Blind Cross — Over Diet Intervention Study // *Digestion*, 2010, V. 81, P. 252–264.

68. Alpay K., Ertas M., Orhan E. K. et al. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: A clinical double-blind, randomized, cross-over trial // *Cephalalgia*, 2010, V. 30, P. 829–837.
69. Wilders-Truschnig M., Mangge H., Lieners C. et al. IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2008, V. 116, P. 241–245.
70. Arroyave-Hernández C. M., Echavarría Pinto M., Hernández-Montiel H. L. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults // *Rev. Allerg. Mex.*, 2007, V. 54, P. 162–168.
71. Воейков В. Л. Физико-химические и физиологические аспекты реакции оседания эритроцитов // *Успехи физиологических наук*, 1998, т. 29, № 4, с. 55–73.
72. Воейков В. Л., Кондаков С. Э., Розенталь В. М. Волков А. В и др. Способ диагностики индивидуальной чувствительности организма к пищевым продуктам. Патент РФ № 2152616 С1.
73. Волков А. В., Розенштейн А. З. Многоканальное фотометрическое устройство для исследования динамических процессов в многофазных средах. Патент РФ № 2224993 С1.
74. Williams F. Use of the LEAP Mediator Release Test to Identify Non-IgE Mediated Immunologic Food Reactions that Trigger Diarrhea Predominant IBS Symptoms Results in Marked Improvement of Symptoms Through Use of an Elimination Diet // *American College of Gastroenterology, Annual Scientific & Educational Meeting; Orlando, FL; November, 2004.* (Источник: <https://nowleap.com/scientific-papers/ibs-improvement-through-elimination-diet/>).
75. Pasula M. J. The Patented Mediator Release Test (MRT). A Comprehensive Blood Test for Inflammation Caused by Food and Food — Chemical Sensitivities // *Townsend Letter*, 2014 (January), P. 62–66.
76. Хаитов Р. М., Ильина Н. И. Аллергология. Клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
77. Томнюк Н. Д., Данилина Е. П. Терминологические понятия нормы и патологии в медицинской практике // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2017, № 7 (2), с. 214–216.
78. Евгина С. А., Савельев Л. И. Современные теория и практика референтных интервалов // *Лабораторная служба*, 2019, № 8 (2), с. 36–44.
79. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline. 2nd ed. // *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, Wayne, PA, 2000.
80. Sacher R. A., McPherson R. A., Widmann's C. J. *Clinical Interpretation of Laboratory Tests*. 11th ed. — Philadelphia: F.A. Davis Company, 2000.



81. Lopez M., Fleisher T., deShazo R.D. Use and interpretation of diagnostic immunologic laboratory tests // *JAMA*, 1992, V. 268, P. 2970–2990 [PubMed: 1433717].
82. Бендат Дж., Пирсол А. Прикладной анализ случайных данных. — М.: Мир, 1989.
83. Stanton A. G. *Primer of Biostatistics*. — McGraw-Hill, 1990.
84. Lewis J. E., Woolger J. M., Melillo A., Alonso Y. et al. Eliminating Immunologically-Reactive Foods from the Diet and its Effect on Body Composition and Quality of Life in Overweight Persons // *J. Obesity & Weight Loss Therapy*, 2012, V. 2, N. 1, P. 112–118.
85. Kathahn M. *The Rotation Diet*. — Norton Edition, NY, 1986.
86. Тихонов В. И. Выбросы случайных процессов // *Успехи физических наук*, т. LXXVII, 1962, вып. 3, с. 449–480.
87. Фомин Я. А. *Теория выбросов случайных процессов*. — Связь, 1980.
88. Davis P. J., Smales C. M., James D. C. How can thermal processing modify the antigenicity of proteins // *Allergy*, 2001, 56: Suppl. 67, pp. 56–60.
89. Vojdani A. Detection of IgE, IgG, IgA and IgM antibodies against raw and processed food antigens // *Nutrition & Metabolism (Lond.)*, 2009, V. 6, N. 22, P. 1–17 (doi: 10.1186/1743-7075-6-22).
90. Hamilton R. G. et al. *The Human IgG Subclasses*. — CALBIOCHEM, 2001.
91. Боровик Т. Э., Грибакин С. Г., Макарова С. Г. и др., Механизмы развития пищевой аллергии // *Педиатрия*, 2007, т. 86, № 4, с. 128–134.
92. Marteletti P., Sutherland J., Anastasi E. et al. Evidence for immunemediated mechanism in food-induced migraine from a study of activated T-cells, IgG4 subclass, anti-IgG antibodies and circulating immune complexes // *Headache*, 1989, V. 29, P. 664–670.
93. Yu W., Freeland D. M., Nadeau K. C. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy // *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, V. 16, N. 12, P. 751–765 (doi: 10.1038/nri.2016.111).
94. Oh J., Ahn H., Ryu K., Noh G. Clinical significance antigen-specific IgG4 for the diagnosis of food allergy in atopic dermatitis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004, V. 113, N. 2 (Supplement), P. S318.
95. Zar S., Mincher L., Benson M. J., Kumar D. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome // *Scand. J. Gastroenterol.*, 2005, V. 40, P. 800–807.
96. Rajendran N., Kumar D. Food-specific IgG4-guided exclusion diets improve symptoms in Crohn's disease: a pilot study // *Colorectal disease (The official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland)*, 2011, V. 13, N. 9, P. 1009–1013.

97. Calkhoven P. G., Aalbers M., Koshte V. L., Schilte P. P. et al. Relationship between IgG1 and IgG4 antibodies to foods and the development of IgE antibodies to inhalant allergens. II. Increased levels of IgG antibodies to foods in children who subsequently develop IgE antibodies to inhalant allergens // *Clin. Exp. Allergy*, 1991, V. 21, P. 99–107.
98. Weidlich S., Nennstiel S., Jesinghaus M. et al. IgG4 is Elevated in Eosinophilic Esophagitis but Not in Gastroesophageal Reflux Disease Patients // *J. Clin. Gastroenterol.*, 2020, V. 54, N. 1, P. 43–49 (doi: 10.1097/MCG.0000000000001154).
99. Clayton F., Fang J. C., Gleich G. J. et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE // *Gastroenterology*, 2014, V. 147, N. 3, P. 602–609.
100. Schuyler A. J., Wilson J. M., Tripathi A. et al. Specific IgG4 antibodies to cow's milk proteins in pediatric patients with eosinophilic esophagitis // *Journal of allergy and clinical immunology*, 2018, V. 142, N. 1, P. 139–148.e112.
101. Wright B. L., Kulis M., Guo R. et al. Food-specific IgG4 is associated with eosinophilic esophagitis // *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2016, V. 138, N. 4, P. 1190–1192.e1193.
102. Tomicic S., Norrman G. et al. High Levels of IgG4 Antibodies to Foods During Infancy Are Associated With Tolerance to Corresponding Foods Later in Life // *Pediatr. Allergy. Immunol.*, 2009, V. 20, N. 1, P. 35–41.
103. Воробьева Н. Л., Агафонов В. Е., Волков А. В. Способ коррекции и оптимизации питания пациентов для оздоровления организма и снижения избыточного веса на основании определения IgG4 антител к продуктам питания. Патент РФ № 2185178 С1.

ГЛАВА 4

ИММУНОДИЕТОЛОГИЯ. ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

§ 1. Введение

В данной главе рассмотрены возможности применения методов иммунодиетологии в клинической практике. Совокупность подобных методов получила название методологии «Иммунохелс», положенной в основу пакета компьютерных программ «Иммунохелс™» ИТ (рег. № РЗН 2020/9970). Данный пакет программ формализует разработанные авторами методики и позволяет создавать персонализированные программы питания для использования в клинической практике. Персонализированная для пациента программа питания при ее соблюдении приводит к снятию избыточной пищевой антигенной нагрузки иммунной системы, восстановлению обменных процессов и, как следствие, к быстрому и эффективному повышению защитных и адаптационных возможностей организма, а также к устранению базовых причин ряда хронических заболеваний, связанных с пищевой дезадаптацией (глава 1). В основе создания программ питания лежат результаты тестирования пациента многокомпонентным тестом (ELISA IgG)_n на представительной для данного региона выборке ПАГ совместно с обработкой данных на основе статистического подхода, включающего определение физически корректного индивидуального критерия «норма — аномалия» (глава 3).

В качестве примеров использованы данные, полученные на протяжении последних 18 лет в ряде клиник РФ (www.immunohealth.ru), Эстонии (www.roclinic.ee) и США (www.immunohealth.com, www.immuprintmedical.com). Отметим, что все данные получены с использованием ИФА тест-систем от различных производителей, с разными наборами ПАГ. Единственное, что объединяло все наборы, — это то, что они содержали представительные выборки ПАГ локальной пищевой среды для каждого региона, в котором проводилось исследование.

1.1. Глоссарий

Иммуноферментный анализ (ИФА) (англ. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay — ELISA*) — лабораторный иммунологический метод, в основе которого лежит специфическая реакция «антиген — антитело», а определение образующегося комплекса производится благодаря ферментативной реакции окисления красителя.

Кла́стер — объединение нескольких однородных элементов, которое может рассматриваться как самостоятельная единица, обладающая определенными свойствами. Кластер пищевых антигенов — объединение нескольких пищевых антигенов в единую группу (кластер) на основании сродства антигенных детерминант.

Критерий «норма — аномалия» — граница раздела между сплошной и дискретной частями частотной гистограммы или функции плотности распределения вероятности (ФПРВ) в тесте (ELISA IgG)n.

Маркер диагностического теста — физическая величина, регистрируемая в процессе эксперимента *in vitro* по взаимодействию пАГ с образцом крови (сыворотки крови).

Пищевые антигены (пАГ) — макромолекулярные частицы, имеющие биохимические свойства соответствующего пищевого продукта.

Пищевые антигены — иммуноантагонисты пАГ(i) — пАГ, вызывающие аномальные реакции ИС при попадании в кровоток (разные типы реакции гиперчувствительности).

Пищевая дезадаптация — явление, обозначающее биологическое несоответствие окружающей пищевой среды физиологическим возможностям механизмов контроля процесса пищеварения конкретного организма (или популяции организмов).

Пищевая адаптация по IgG-признаку — адаптация индивидуума к тестируемому набору продуктов, характерному для конкретной пищевой среды и представленному на тест-системе теста (ELISA IgG)n.

Ранжированный ряд — распределение отдельных единиц совокупности в порядке возрастания или убывания исследуемого признака.

Частотная гистограмма (ЧГ) — представление статистических данных в графическом виде — в виде столбчатой диаграммы. ЧГ показывает частоту появления измеренных значений параметров объекта. Высота каждого столбца указывает на частоту появления значений параметров в выбранном диапазоне, а количество столбцов — на число выбранных диапазонов.

Функция плотности распределения вероятности (ФПРВ, англ. *PDF — Probability Density Function*) характеризует **плотность**, с которой распределяются значения случайной величины в данном интервале. Эта функция называется

плотностью распределения (иначе — «плотность вероятности») непрерывной случайной величины.

Элиминационная диета (ЭД) по IgG-признаку — диета, из которой исключены продукты, пАГ которых инициировали аномальные реакции при тестировании (ELISA IgG)n.

1.2. Программа питания «Иммунохелс™»

Программа питания «Иммунохелс™» является научно обоснованной методологией, практически апробированной в США, Эстонии и России на более чем 35 000 индивидуумов (по данным на конец 2019 года). Целью программы питания «Иммунохелс™» является избавление от любых проявлений неинфекционных хронических заболеваний (НХЗ), связанных с пищевой дезадаптацией. Одновременно решается биологическая задача иммунологической адаптации индивида к окружающей пищевой среде.

Основные выявленные причины обращения пациентов к программе питания «Иммунохелс™» и продукты, наиболее часто вызывающие патологические реакции на пищу благодаря имеющейся пищевой дезадаптации, гендерный и возрастной состав и другие данные, полученные на основе обработки данных пациентов, прошедших программу, приведены на рис. 4.1–4.4.

Функциональная схема создания программы питания «Иммунохелс™» (далее — программы «Иммунохелс») приведена на рис. 4.5.

Программа включает в себя следующие последовательные действия.

1. Консультация пациента и забор образца крови из пальца по методологии DBS (Dry Blood Spot) или из вены и проведение теста (ELISA IgG)n, где $(1 \leq n \leq N)$, N — количество тестируемых пАГ на используемой тест-системе (ТС) [1, 2].

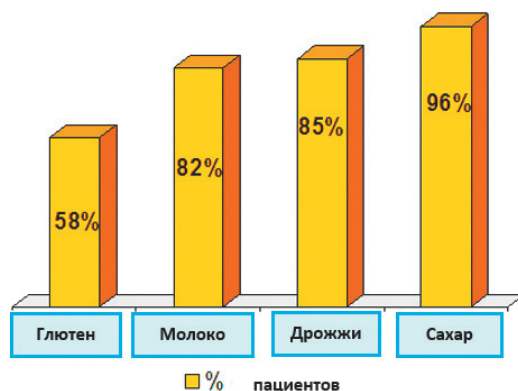


Рис. 4.1. Основные выявленные причины патологических реакций на пищу, связанных с пищевой дезадаптацией



Рис. 4.2. Основные причины прохождения программы «Иммунохелс™»

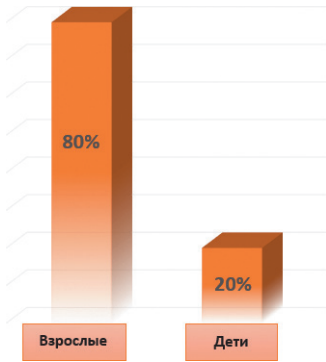


Рис. 4.3. Распределение пациентов по возрастному признаку

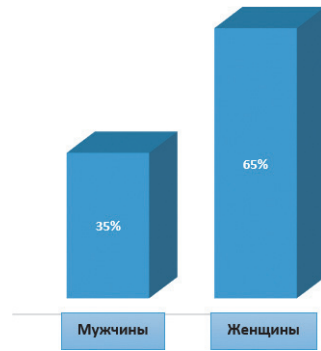


Рис. 4.4. Распределение пациентов по гендерному признаку

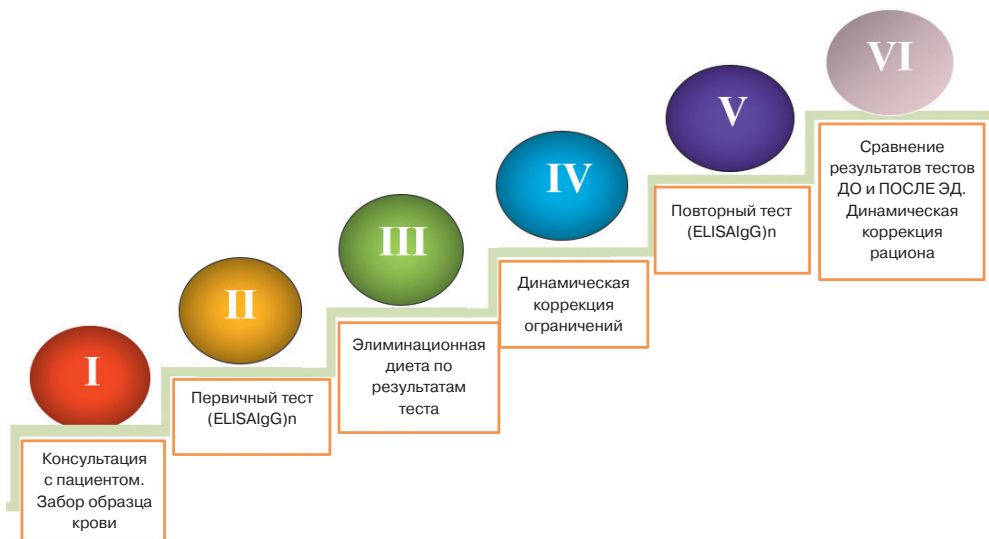


Рис. 4.5. Функциональная схема программы «Иммунохелс™»



2. Проведение первичного теста (ELISA IgG)n.
3. Создание элиминационной диеты и индивидуального пакета пациента (ПП) врачом на основе компьютерной программы ImmunoHealth MD IT.
4. Динамическая коррекция рациона.
5. Проведение повторного теста (ELISA IgG)n.
6. Анализ динамики и прогресса пациента на основе сравнения данных тестирования до и после элиминационной диеты (ЭД) на основе компьютерной программы ImmunoHealth RT IT с выработкой дальнейших рекомендаций [6].

1.2.1. Основные отличия программы питания «Иммунохелс™» от других диетологических программ

Приведем наиболее существенные отличия программы от аналогов.

1. Тестирование пациента осуществляется на основе многокомпонентного теста (ELISA IgG)n.

2. Тест-система (ТС) для многокомпонентного теста (ELISA IgG)n состоит из набора ПАГ, представляющего собой представительную кластерную выборку ПАГ, полученную из генеральной совокупности ПАГ, характерных для локальной пищевой среды пациентов. Размер стандартной выборки $N \geq 90$ ПАГ (гл. 3).

3. Диагностируются реакции гиперчувствительности (ГЧ) Тип III и инициирующие данные реакции пищевые антигены-иммуоантагонисты — ПАГ(i).

4. Нахождение реакций ГЧ Тип III и соответствующих ПАГ(i) производится по результатам теста (ELISA IgG)n программным путем по специальным алгоритмам, позволяющим на основе результатов теста определять индивидуальный критерий «норма — аномалия» и идентифицировать реакции ГЧ (гл. 3). Разработанный авторами подход к определению критерия «норма — аномалия» в многокомпонентном тесте (ELISA IgG)n строго персонализирован, корректен с математической и физической точек зрения и не нуждается в введении искусственных артефактных критериев селекции или референтных значений, используемых в современной практике тестирования пищевой непереносимости. Более того, вследствие формальной аналогии всех без исключения тестов на ПН этот подход является общим для всех типов тестов вне зависимости от используемого маркера.

5. Для построения индивидуальной ЭД на основе критерия «норма — аномалия» (глава 3) используется идентификация кластеров пищевых антигенов-иммуоантагонистов, объединенных по признаку наличия потенциальных перекрестных реакций [7, 8]. Именно подобные кластеры ПАГ(i) в первую очередь удаляются из рациона питания пациента (табл. 4.1).

6. Программа «Иммунохелс™» включает в себя функцию аналитического и графического сравнения результатов тестирования до и после ЭД. Методика сравнения характеристик тестов, проделанных с пациентом до и после ЭД, была



уникальную возможность наблюдения за состоянием иммунной системы пациента до и после соблюдения (или несоблюдения) элиминационной диеты и назначения соответствующих коррекций в питании. Для понимания базовых принципов, положенных в основу разработанной методики сравнительного анализа, мы более подробно остановимся на физическом смысле подобного тестирования

1.3.1. Сравнение амплитуд IgG иммунных откликов в интегральном IgG иммунном ответе до и после элиминационной диеты

Как было показано в главе 3, совокупный результат многокомпонентного теста (ELISA IgG)_n может быть представлен в виде графиков интегрального IgG иммунного ответа (рис. 3.37–3.38), состоящего из последовательности IgG иммунных откликов в координатах ПАГ-С(cIgG), где С(cIgG)_n — концентрация специфических к n-му ПАГ иммуноглобулинов G. При использовании программы ImmunoHealth RT-IT врач получает возможность дискретного сравнения амплитуд единичных IgG иммунных откликов для одного и того же продукта до и после элиминационной диеты (рис. 4.6).

Совмещение на одном графике двух дискретных рядов IgG иммунных откликов (рис. 4.6), полученных при первичном и вторичном тестировании, позволяет отчетливо проследить динамику реакций на продукты, вызывающие аномально высокие отклики иммунной системы до и после периода четырехмесячной (в данном конкретном случае) элиминационной диеты. Существенное уменьшение амплитуды ряда пиков или их исчезновение на графике после элиминационной диеты предположительно можно связать с временным (сезонным) характером скрытой иммунной реакции, обусловленной данными конкретными продуктами.

Наоборот, устойчивое сохранение характерных пиков, хотя и с несколько меньшей амплитудой, при повторном анализе и незначительной положительной клинической динамике можно связать с наличием устойчивых причин нарушения пищевой толерантности, с вероятным наличием не только функциональных, но и органических повреждений воспалительного характера, связанных с признаками генетических изменений функции пищеварения и активности ферментов. Отметим, что при подобной динамике использование принципов широко рекламируемой ротационной диеты [9] не просто бесполезно, но и может приводить к серьезным негативным эффектам, что часто наблюдается в клинической практике.

1.3.2. Сравнение огибающих интегральных иммунных ответов при повторном тестировании

На рис. 4.7–4.8 показан вид огибающих ранжированных рядов до (1) и после (2) элиминационной диеты, получаемых программой ImmunoHealth RT-IT. Площадь под огибающей интегрального IgG иммунного ответа может быть

ассоциирована с суммарной (интегральной) реакцией ИС на потенциальное одновременное поступление N пищевых антигенов в кровотока. Как видно из графического сравнения, площадь под огибающей после второго теста (2) существенно меньше площади под огибающей первого теста (1), что говорит о строгом следовании пациентом элиминационной диеты и правильности

Сравнение результатов №2

Сопоставление титров IgG иммунных откликов для тестируемых продуктов.

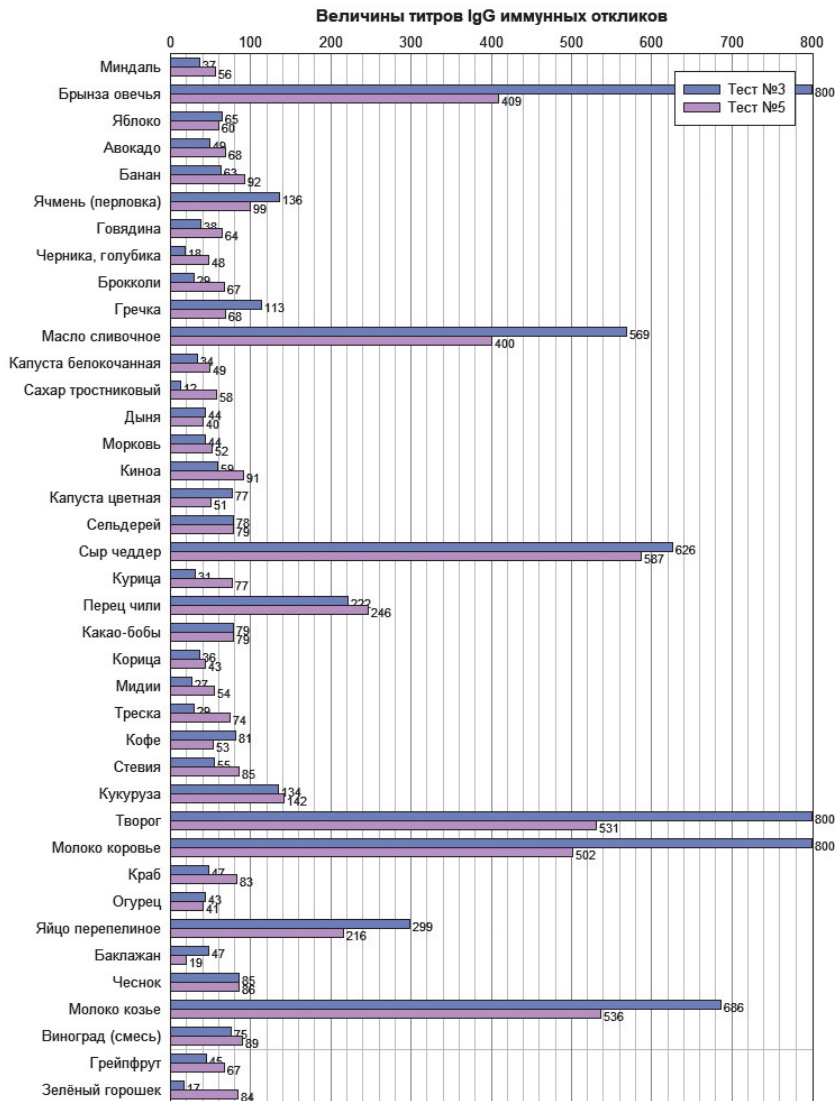


Рис. 4.6. Сравнение амплитуд IgG иммунных откликов до (синие столбцы) и после элиминационной диеты (фиолетовые столбцы). (Показана часть из 111 иммунных откликов)

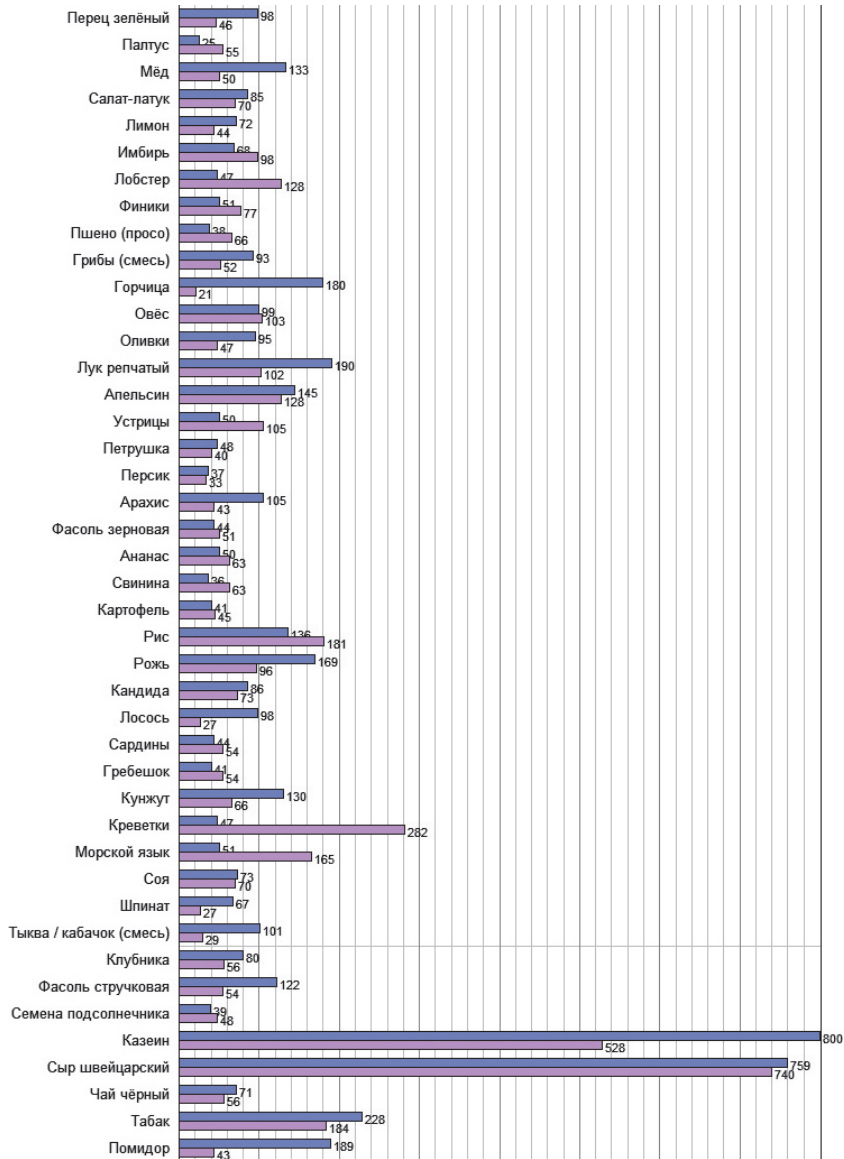


Рис. 4.6. (Окончание)

диетологических рекомендаций, данных на основании первого теста. На рис. 4.7 показан практически идеальный вариант эффективности лечения с применением элиминационной диеты. На практике встречаются варианты частичного пересечения кривых (1) и (2) (рис. 4.8) и частичное или полное отсутствие ожидаемого четко выраженного эффекта, когда пациент не следовал диете или диетологические рекомендации не были корректными. Программа ImmunoHealth IT-DUO позволяет получать информацию об огибающих ранжированных рядах

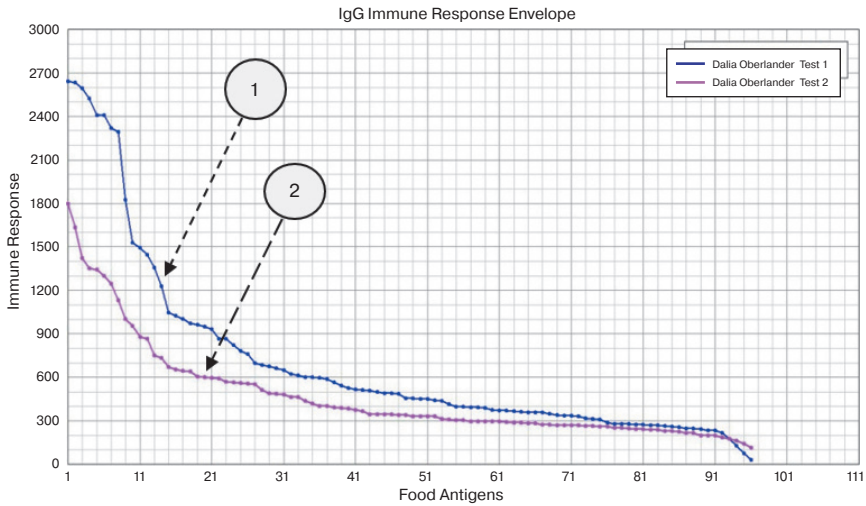


Рис. 4.7. Огибающие ранжированных рядов IgG иммунных откликов до ЭД (1) и после ЭД (2). (Тест-система US BioTek, N = 96 пАГ)

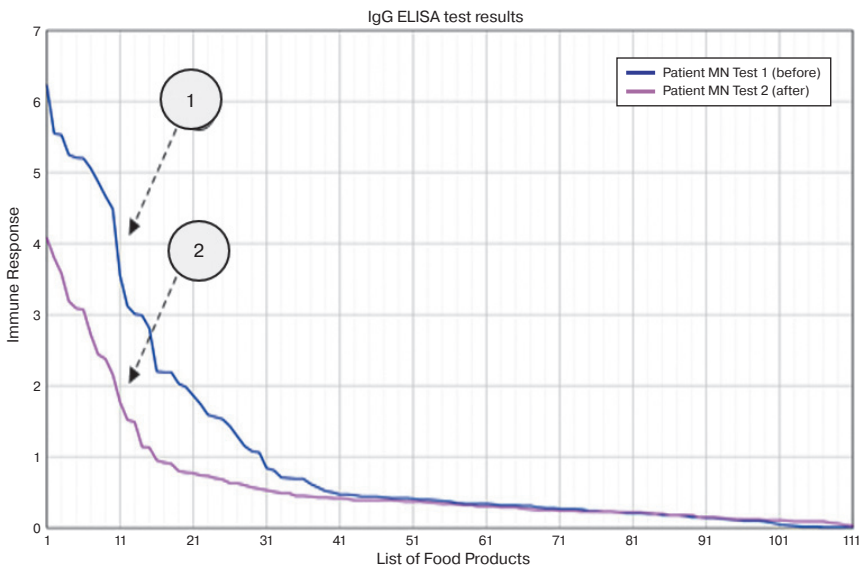


Рис. 4.8. Огибающие ранжированных рядов IgG иммунных откликов до ЭД (1) и после ЭД (2). (Тест-система Biomerica, N = 111 пАГ)

IgG иммунных откликов, относящихся к определенным кластерам пАГ до ЭД и после ЭД (рис. 4.9), что позволяет лечащему врачу точнее конкретизировать, какая именно группа или кластер пАГ оказывали наибольшее влияние на пищевую дезадаптацию пациента и как она изменилась.

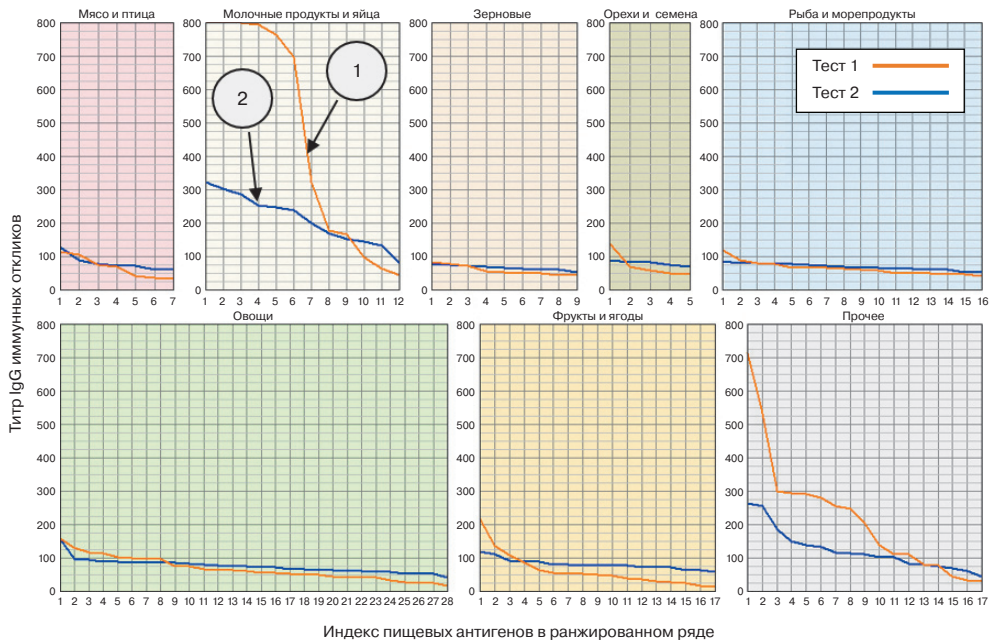


Рис. 4.9. Тест 1: огибающие ранжированных рядов IgG иммунных откликов различных групп ПАГ до ЭД, тест 2: после ЭД. (Тест -система Biomerica, N = 111 ПАГ)

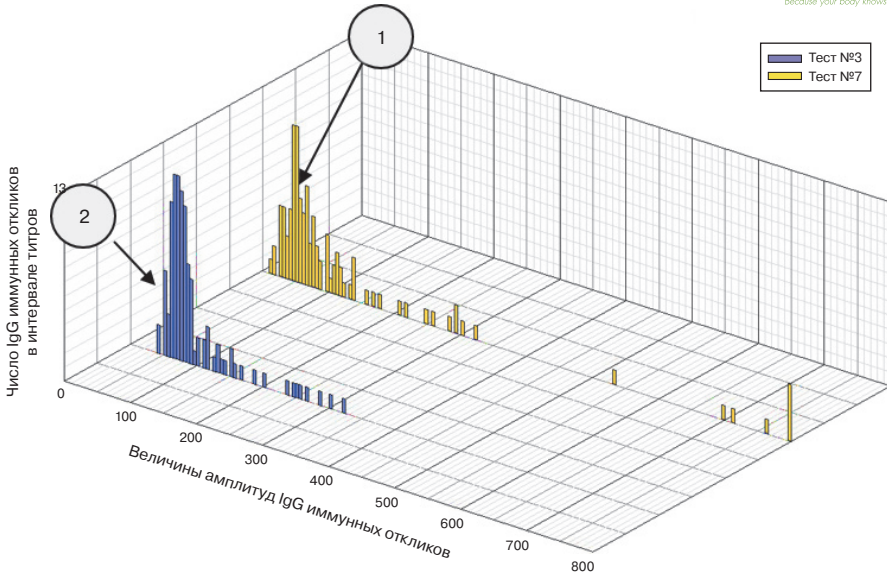
Повторный тест часто служит инструментом выявления и устранения недостатков и неточностей соблюдения или некорректности врачебных рекомендаций первичного тестирования.

1.3.3. Сравнение частотных характеристик интегральных IgG иммунных ответов при повторном тестировании

Как было показано в главе 3, интегральный IgG иммунный ответ может быть представлен в виде совокупности IgG иммунных откликов (рис. 3.42), в виде ранжированного ряда IgG иммунных откликов (рис. 3.43) и в виде огибающих ранжированного ряда IgG иммунных откликов. Каждое из этих представлений несет определенную информацию о базовых параметрах интегрального IgG иммунного ответа, связанных с состоянием иммунной системы пациента. Наиболее информативным с точки зрения диагностики реакций гиперчувствительности Тип III является представление интегрального IgG иммунного ответа, состоящего из совокупности IgG иммунных откликов (рис. 3.41) в виде частотной гистограммы (рис. 3.43) или функции плотности распределения вероятности (ФПРВ) (англ. PDF — Probability Density Function) IgG иммунных откликов по диапазону измерений (рис. 3.44) [82, 83]. Для построения частотной гистограммы шкала измерений делится на *m* одинаковых интервалов по формуле Стерджесса [82]: $m = 1 + 3,322 \lg N$, затем подсчитывается, сколько IgG

Сравнение результатов №4

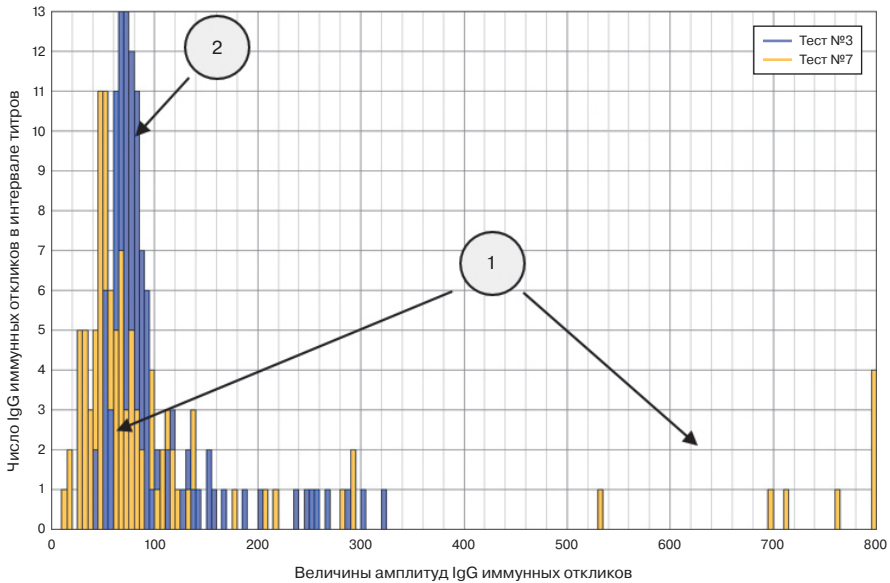
Сравнение частот распределений IgG иммунных откликов по шкале измерений



a

Сравнение результатов №3

Сравнение частот распределений IgG иммунных откликов по шкале измерений



б

Рис. 4.10. Вид частотной гистограммы IgG иммунных откликов в 3D (*a*) и 2D (*б*) до (тест 1) и после (тест 2) ЭД. По оси X — амплитуды IgG иммунных откликов (концентраций IgG), по оси Y — количество откликов в единичном интервале концентраций. (Тест-система «Иммунохелс», N = 111)



иммунных откликов попало в тот или иной единичный интервал. Как показали многочисленные исследования, проведенные на тысячах пациентов, типичная частотная гистограмма от совокупности IgG иммунных откликов выглядит так, как показано на рис. 3.43, глава 3. В области малых значений амплитуд IgG иммунных откликов (область А оси, отмеченная зеленой скобкой) сосредоточено большинство из откликов, регистрируемых в тесте (IgG ELISA)_n. Это область сосредоточения иммунных реакций от ПАГ, к которым иммунологическая толерантность со стороны иммунной системы (ИС) нарушена в малой степени или практически не нарушена. Относительно небольшое количество дискретных IgG иммунных откликов разбросано по всей шкале измерений. Именно эти дискретные отклики принадлежат пищевым антигенам-иммуноантагонистам — ПАГ(i), вызывающим аномально высокие амплитуды реакции иммунной системы. По гипотезе авторов, это и есть искомые реакции *гиперчувствительности Тип III*, возникающие при существенном нарушении иммунологической толерантности ИС к ряду ПАГ, проникающих в критических дозах из ЖКТ в кровотоки. Элиминационная диета по программе «Иммунохелс™» предполагает персональную элиминацию ПАГ(i) (соответствующих продуктов) из рациона питания пациента. Базовое отличие методики «Иммунохелс™» от традиционных подходов заключается в нахождении индивидуальных «аномальных» дискретных IgG иммунных откликов и отделении их от «нормальных» иммунных откликов, не вызывающих такой реакции. Необходимо отметить, что вид частотных гистограмм или ФПРВ абсолютно индивидуален и уникален для каждого индивидуума и, как отпечаток пальца, неповторим. Именно вид частотных гистограмм (ЧГ) до и после элиминационной диеты в 3D (рис. 4.10а) и 2D (рис. 4.10б) дает необходимую и достаточную качественную информацию врачу о правильности диетологических рекомендаций.

При корректно проведенном первом тестировании и правильных диетологических рекомендациях частотный спектр повторного теста (2) сосредоточен в области малых амплитуд (начало шкалы) и имеет меньше дискретных откликов с высокими амплитудами реакции, чем частотный спектр до начала элиминационной диеты (1). Это хорошо видно на рис. 4.10б.

1.4. Тест (ELISA IgG)_n как превентивный инструмент диетологии

1.4.1. Определение степени пищевой адаптации пациента к тестируемому набору ПАГ

По определению, многокомпонентный тест (IgG ELISA)_n является базовой основой программы «Иммунохелс™». Рассмотрим возможность определения степени пищевой адаптации конкретного пациента по результатам теста. Обратимся к рис. 4.11.

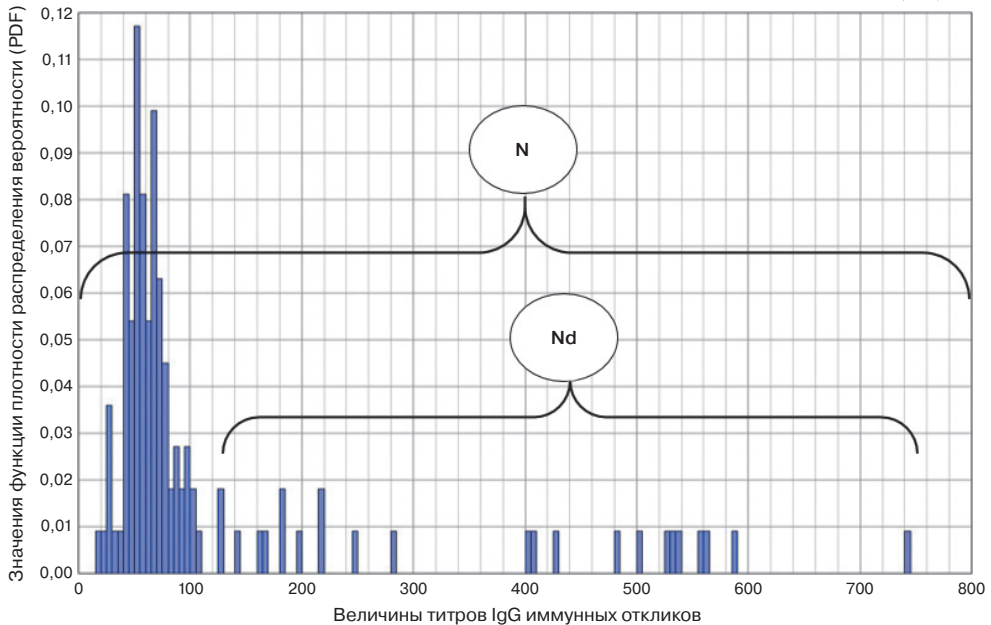


Рис. 4.11. Вид функции плотности распределения вероятности ФПРВ (*PDF* — *Probability Density Function*) IgG иммунных откликов по диапазону измерений. Ось абсцисс — концентрация специфических IgG (мкг/мл), по оси ординат — значения ФПРВ. (Тест-система «Иммунохелс», $N = 111$ пАГ)

Если допустить, что набор тестируемых пАГ достаточно объективно отражает пищевую среду тестируемого, то количественно степень пищевой адаптации можно определить, предполагая, что из N тестируемых пАГ только часть (N_d) относится к аномальным реакциям. В этом случае степень *пищевой адаптации* χ_i для i -го индивидуума можно определить через соотношение (4.1)

$$\chi_i = [(N - N_d)/N] 100\%, \text{ при этом } 0 \leq N_d \leq N, \quad (4.1)$$

$$0 \leq \chi \leq 100\%,$$

где N — общее число откликов, равное количеству тестируемых пАГ, N_d — количество аномальных откликов (рис. 4.12).

Именно количество дискретных IgG иммунных откликов N_d определяет тип и количество пищевых пАГ(i), ответственных за аномальные IgG-опосредованные иммунопатологические реакции, потенциально приводящие к появлению гиперчувствительности тип III и вытекающим из этого последствиям. Пример влияния ЭД на степень пищевой адаптации пациента к тестируемому набору пАГ показан на рис. 4.12, отражающем вид частотных гистограмм IgG

иммунных откликов после трех тестов, сделанных через три месяца каждый. Как видно из данного рисунка, корректно проделанный тест и строгое следование ЭД, построенной по результатам теста и рекомендациям опытного врача, позволяет достичь высокой степени пищевой адаптации пациента к тестируемому набору продуктов, т. е. к локальной пищевой среде.

На основании проведенных статистически достоверных исследований можно сделать вывод о том, что графическое представление результатов многокомпонентного теста (ELISA IgG)_n в виде частотных гистограмм или вида ФПРВ позволяет реально наблюдать и контролировать реализацию основной задачи иммунодиетологии — пищевой адаптации индивида к представительной выборке ПАГ, соответствующей локальной пищевой среде.

Идеалом вида ЧГ, соответствующим максимально возможной пищевой адаптации, являются отсутствие или минимальное количество аномальных реакций

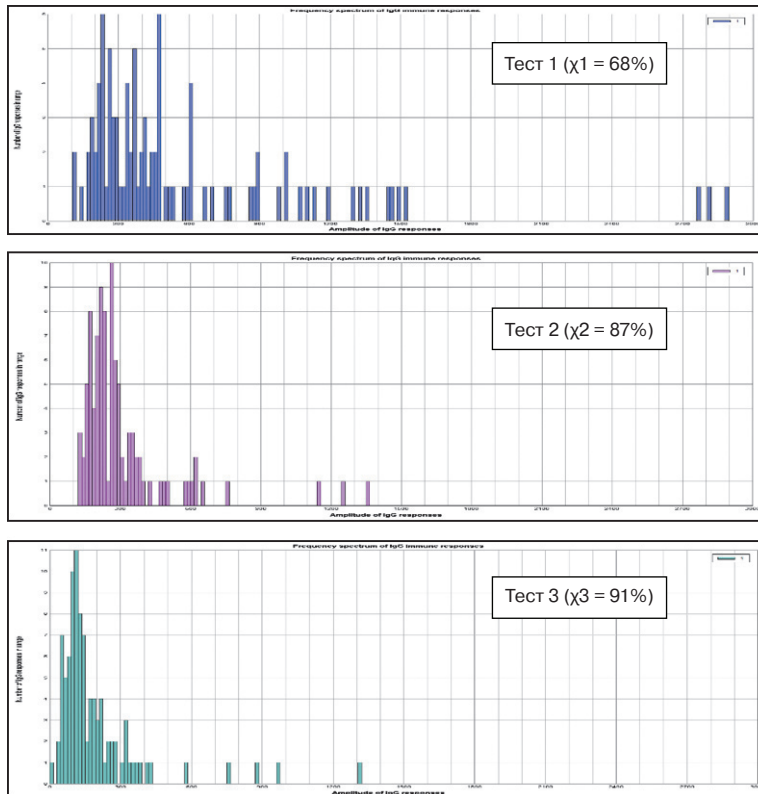


Рис. 4.12. Вид частотных гистограмм IgG иммунных откликов по шкале измерения до ЭД (тест 1), после трех месяцев ЭД (тест 2) и шести месяцев ЭД после промежуточной коррекции рациона (тест 3). По оси X — амплитуды IgG иммунных откликов (концентраций IgG), по оси Y — количество откликов в единичном интервале концентраций. (Тест-система US BioTek, USA, N = 111)

Сравнение результатов №3

Сопоставление частот распределений IgG иммунных откликов по шкале измерений

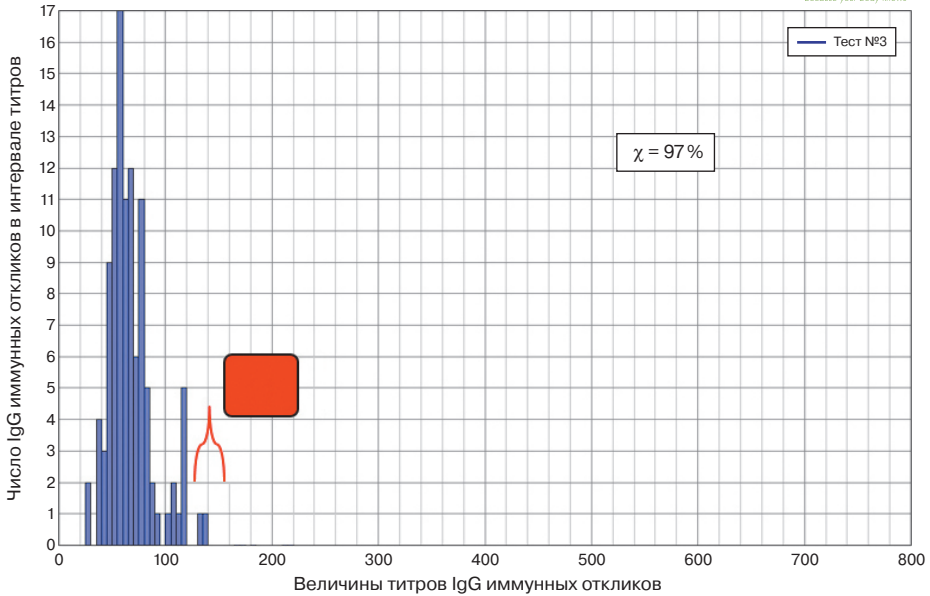


Рис. 4.13. Вид частотной гистограммы IgG иммунных откликов у пациента с высокой адаптацией ИС к тестируемому набору пАГ. По оси X — амплитуды IgG иммунных откликов (концентраций IgG), по оси Y — количество откликов в единичном интервале концентраций. (Тест-система «Иммунохелс», N = 111)

и сосредоточение основного количества IgG иммунных откликов в области относительно низких значений концентраций специфических IgG (рис. 4.13).

На приведенном ниже рис. 4.14 представлены всевозможные характерные виды частотных гистограмм IgG иммунных откликов, встречающихся в реальной клинической практике. Вид ЧГ (или ФПРВ) однозначно характеризует степень индивидуальной пищевой адаптации конкретного человека к тестируемому набору пАГ, изменяясь от распределений 9–10 с четко выраженной квазисплошной частью и минимальным количеством аномальных дискретных откликов до распределений 1–3 с полностью диссипированным спектром, где квазисплошная часть спектра полностью отсутствует. По медицинским показателям распределение 10 относилось к совершенно здоровому человеку, распределение 1 — к онкологическому больному, распределения 2–3 — к хроническим аллергикам, страдающим аллергией немедленного типа (гиперчувствительность Тип I). Промежуточные распределения 4–7 относились к выборочным пациентам с различными уровнями пищевой адаптации. При этом наличие малых уровней пищевой адаптации практически всегда сопутствовало то или иное хроническое воспалительное заболевание неинфекционного характера.

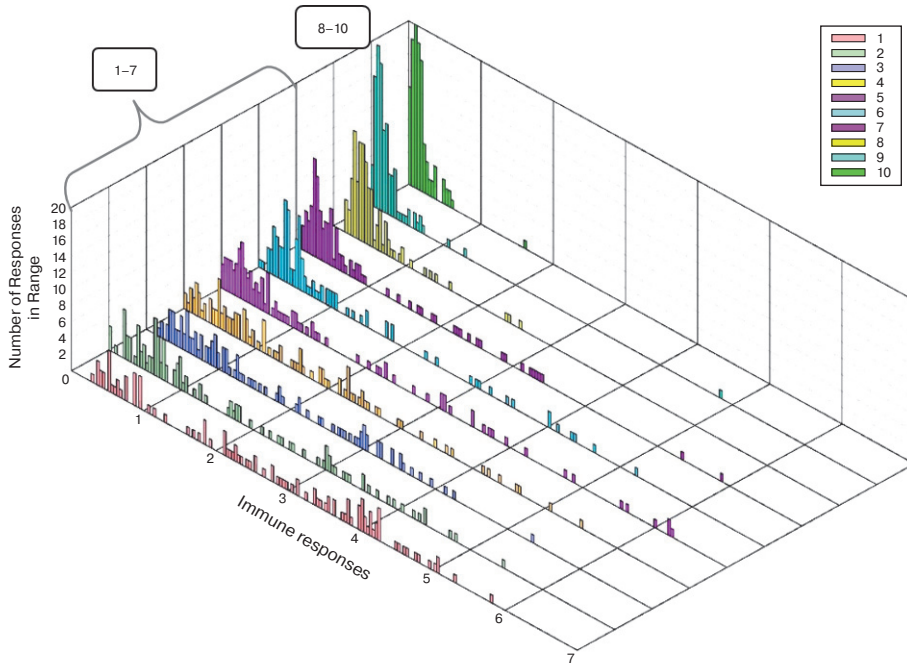


Рис. 4.14. Вид частотных гистограмм величин амплитуд IgG иммунных откликов, $1 \leq k \leq 10$, $1 \leq n \leq 111$, при различных уровнях пищевой адаптации к тестируемому набору пищевых антигенов. По оси X — амплитуды IgG иммунных откликов (концентраций IgG), по оси Y — количество откликов в единичном интервале концентраций. (Тест-система US BioTek, США, $N = 111$)

Таким образом, по мнению авторов, исследование вида ЧГ или ФПРВ амплитуд IgG иммунных откликов по диапазону измерений в результате теста (ELISA IgG)_n, кроме количественного определения уровня пищевой адаптации конкретного пациента, может служить и вполне достоверным, качественным маркером состояния ИС при различных патологических состояниях.

Необходимо еще раз отметить, что многокомпонентный тест (IgG ELISA)_n не является медицинским диагностическим тестом, поскольку результат тестирования (интегральный IgG иммунный ответ), представленный в любом виде, показывает только амплитуды реакций ПАГ-сАТ, т. е. уровни взаимодействия элементов ИС с каждым конкретным ПАГ из тестируемого набора, и не содержит ни одного маркера конкретного заболевания.

Совершенно здоровый человек без симптомов НХЗ может быть физиологически или генетически не адаптирован к конкретно представленной пищевой среде, из которой корректно набраны тестируемые ПАГ. В этом случае результат теста (ELISA IgG)_n покажет уровень его пищевой адаптации к тестируемому набору ПАГ и не более того. Примером могут служить образцы результатов

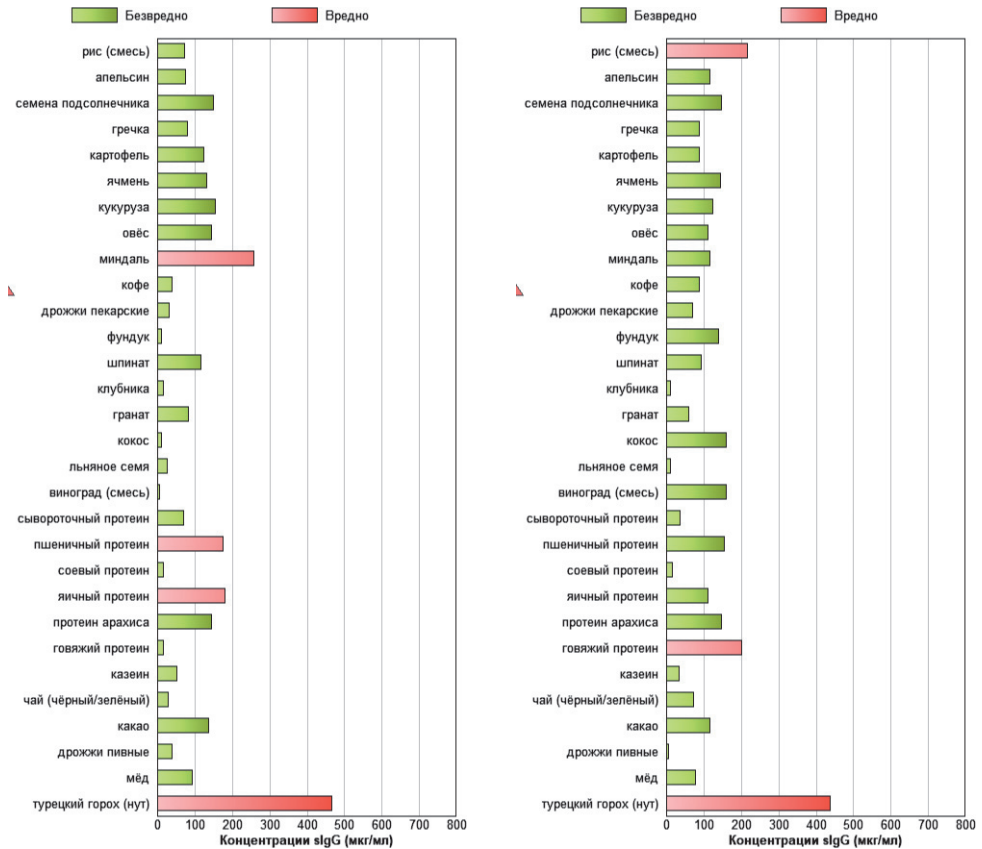


Рис. 4.15, 4.16. Результаты тестирования спортсменов на ингредиенты БАД. По оси X — амплитуды реакций, по оси Y — тестируемые ингредиенты. Красным цветом выделены аномальные реакции или реакции гиперчувствительности Тип III к ингредиентам спортивных БАДов

тестирования спортсменов, употребляющих БАДы или спортивное питание, представленные на рис. 4.15–4.16.

1.5. К вопросу о погрешности тестирования на основе (ELISA IgG)n

Известно, что погрешность иммунологического теста на ПН типа (ELISA IgG)n или (ELISA IgG4)n, как правило, отождествляют с погрешностью самого ИФА, составляющей не более 3–5% от измеряемой величины концентрации специфических антител (сIgG), регистрируемой в процессе эксперимента. Наиболее часто вместо погрешности оперируют понятием воспроизводимости теста, понимая под воспроизводимостью статистическую оценку его устойчивости, определяемую путем анализа величины отклонения от среднего значения измеряемой



величины (в процентном выражении). Поскольку в тесте (ELISA IgG)_n определяются амплитуды иммунных реакций, превышающих некоторую заданную величину, например значение некоторого выбранного критерия «норма — патология» (*cut-off criteria*), то для оценки воспроизводимости теста обычно выбирают несколько характерных амплитуд реакций, превышающих величину критерия, проводят несколько параллельных измерений, находят средние значения для каждой из амплитуд и величину отклонения в процентном отношении. По данным ряда исследовательских работ, воспроизводимость теста (ELISA IgG)_n, определенная подобным образом, составляет величину порядка 95–97% вне зависимости от типа тестируемых пищевых антигенов.

Отметим еще раз, что (ELISA IgG)_n — диагностический тест, в ходе которого диагностируются исключительно процессы взаимодействия специфических иммуноглобулинов (сIgG) с представительной выборкой пищевых антигенов. Иными словами, тест позволяет оценить такие физико-химические характеристики, как специфичность, авидность и аффинность при образовании комплекса пАГ-сАТ в ситуации *in vitro* [10]. Данный тест, как и все без исключения тесты на ПН, не содержит маркера какого-либо конкретного заболевания или патологии. Результат каждого единичного теста (ELISA IgG)_n ($1 \leq n \leq N$) характеризует процесс взаимодействия индивидуальной иммунной системы с (пАГ)_n из соответствующей выборки — и не более того! За результатом может стоять как конкретное верифицированное заболевание, так и определенная степень напряжения адаптивных резервов. Неким грубым аналогом может служить пример измерения температуры тела или СОЭ, которые являются маркерами воспалительного процесса, протекающего в организме, но не являются диагностическими признаками конкретного заболевания. С высокой достоверностью можно предположить, что самый широкий спектр патологических состояний и различных заболеваний может значимо влиять на состав и состояние микробиоты, на проницаемость кишечного барьера, на процессы образования комплексов (пАГ-сАТ)_n, и этот феномен наблюдается экспериментально. Так, например, есть экспериментально обнаруженные авторами корреляции между определенными кластерами пищевых продуктов и метаболическим синдромом, а также расстройствами аутического спектра у детей (глава 5 [56, 57]).

Следует отметить, что к тесту (ELISA IgG)_n к пАГ как методу диагностики иммунных реакций (пАГ-сIgG) абсолютно неприменимы традиционные характеристики медицинских диагностических тестов, такие как:

- **чувствительность SI**

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{Число фактических больных, подтвержденное данным методом}}{\text{Общее число фактических больных из всех обследованных}} \cdot 100 = \dots\%;$$

чувствительность (S) — это доля действительно болеющих людей в обследованной популяции, которые по результатам теста выявляются как больные. Чувствительность — это мера вероятности того, что любой случай болезни (состояния) будет идентифицирован с помощью теста. В клинике тест с высокой чувствительностью полезен для исключения диагноза, если результат отрицателен;

специфичность S2

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{Число лиц, идентифицированных данным методом как здоровые}}{\text{Число действительно здоровых из всех обследованных}} \cdot 100 = \dots\%;$$

специфичность медицинского теста S2 отражает долю отрицательных результатов, которые правильно идентифицированы как таковые (т.е. вероятность того, что небольшие субъекты будут классифицированы именно как небольшие), S2 — число здоровых, классифицируемых как здоровые / общее число здоровых.

Поскольку в обзоре (глава 1) были приведены данные различных разработчиков тестов на ПН о достигнутых значениях величин чувствительности и специфичности и именно в медицинском смысле, то эта информация говорит лишь о недопонимании рядом авторов физической модели тестов на ПН.

Для описываемого ИФА или (ELISA IgG)n к пАГ как метода диагностики иммунных реакций (пАГ-сIgG) характерны следующие оценки, применимые к любому методу измерения физических или химических величин:

- **чувствительность ИФА:** 10^{-9} – 10^{-12} моль (вплоть до 10^{-21} моль в образце); *чувствительность метода измерения* — характеристика метода в виде наименьшего значения изменения физической величины, начиная с которого может осуществляться ее измерение данным средством. Под чувствительностью ИФА понимается та минимальная концентрация определяемого реагента, при которой заметно различие в величине сигнала этой концентрации и образца, заведомо не содержащего определяемого реагента (отрицательный контроль). Эта разница в величине сигналов должна составлять 2–3 величины стандартного отклонения (СО) для отрицательного контроля;
- **специфичность ИФА** — порядка 100 % (IgG); *специфичность метода измерения* подразумевает безошибочность диагностики именно требуемой физической величины или параметра: если результат ИФА положительный, значит, найдены именно те антитела или антигены, которые предполагались, а не какие-то другие. В данном случае в тесте (ELISA IgG)n к пАГ идентифицируются специфические иммуноглобулины класса G;

- **относительная погрешность ИФА**, характерная для измерения единичного значения величины концентрации $C_n(cIgG)$ специфических IgG, — порядка 3,0–5,0 %.

Отметим, что приводимая в ряде научных работ по ИФА оценка относительной погрешности единичного измерения не касается оценки суммарной погрешности многокомпонентного теста (ELISA IgG)_n, ($1 \leq n \leq N$), состоящего из N единичных тестов. В тесте (ELISA IgG)_n конечный результат определяется количеством корректно идентифицированных пищевых антигенов-иммуоантагонистов — пАГ(i) и относительная погрешность тестирования определяется не только и не столько погрешностью единичного измерения концентрации специфических IgG, сколько погрешностью определения количества «аномальных» реакций (реакций гиперчувствительности Тип III) и иницирующих последние пАГ(i). Этот вопрос в известной научной литературе не освещен.

Рассмотрим его более детально. Поскольку для подобных тестов отсутствует так называемый золотой стандарт, то, по нашему мнению, тест (ELISA IgG)_n с использованием физически корректного критерия «*норма — аномалия*», позволяющего с минимальной погрешностью определять весь индивидуальный набор пАГ(i) по ЧГ или ФПРВ IgG иммунных откликов, можно считать неким референтным тестом для аналогов, использующих фиксированное значение критерия Tf, располагаемого в подавляющем большинстве случаев на середине используемой шкалы измерения (рис. 4.17) согласно зональной модели (глава 3, рис. 3.33).

В классическом подходе величина критерия Tf принимается фиксированной и неизменной для всех тестов. Как правило, величина Tf принимается равной величине концентрации IgG, соответствующей половине шкалы измерения. В подходе «Иммунохелс» величина критерия Tk для k-го теста определяется программным путем по разработанным алгоритмам, индивидуальна и различна для каждого k-го теста (ELISA IgG)_{нк}. Принимая методику определения пАГ(i)_к на основе критерия Tk (*норма — аномалия*) в качестве некоторого стандарта, рассмотрим возможные методические ошибки в определении набора пАГ(i)_к при использовании не критерия Tk (*норма — аномалия*), а фиксированного критерия Tf. При подобном подходе величина методической погрешности σ_k определения индивидуального набора пАГ(i)_к для одного и того же теста (ELISA IgG)_{нк}, но с обработкой данных по критерию Tf, может быть определена из соотношения

$$\sigma_k = (N_{dk} - N_f / N_{dk}) 100 \%, \quad (4.2)$$

где N_{dk} — количество идентифицированных пАГ(i)_к в k-м тесте по критерию Tk, N_f — количество пАГ(i)_к, определенных в k-м тесте по фиксированному критерию Tf.

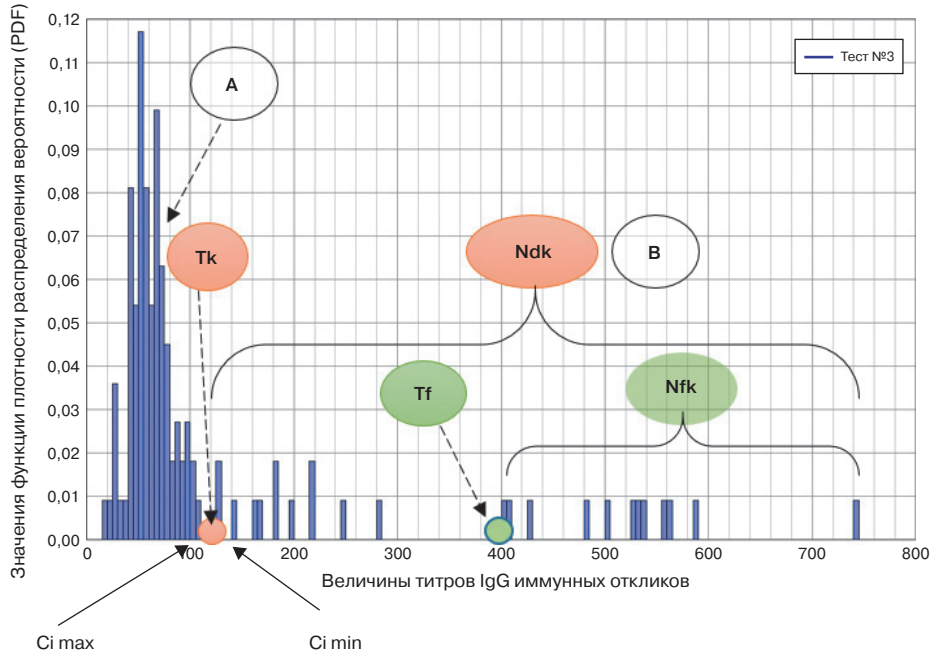


Рис. 4.17. Стандартный вид ФПРВ IgG иммунных откликов по диапазону измерений. Ось X — концентрация специфических IgG (мкг/мл), ось Y — значения ФПРВ, Tk — положение персонализированного критерия «норма — аномалия» для k-го теста, Tf — положение фиксированного общепринятого критерия «норма — патология», Ndk — количество аномальных IgG иммунных откликов по критерию Tk, Nfk — количество аномальных IgG иммунных откликов по общепринятому критерию Tf

Приведем несколько характерных примеров оценки величины ск.

На рис. 4.18 представлен вид частотной гистограммы IgG иммунных откликов для k-го теста с критерием Tk (*норма — аномалия*), отделяющим аномальные реакции от остальных, и фиксированным критерием Tf, а в табл. 4.2 — вид соответствующей таблицы со всеми тестируемыми ПАГ, формируемой компьютерной программой ImmunoHealth IT, в которой ПАГ(i)к, найденные по критерию Tk, выделены красными столбцами в соответствующих группах продуктов. В табл. 4.3 — результаты того же теста, но с использованием традиционного, фиксированного критерия Tf.

Как видно из сравнения данных, приведенных в табл. 4.2–4.3, обработка данных теста по традиционной методике приводит в некоторых случаях к полной потере информации о ряде ПАГ(i), инициирующих реакции гиперчувствительности. В частности, видно, что иммунная система пациента интолерантна к продуктам, относящимся к «молочному» кластеру, и его клинические жалобы с большой вероятностью связаны с частым употреблением белков коровьего

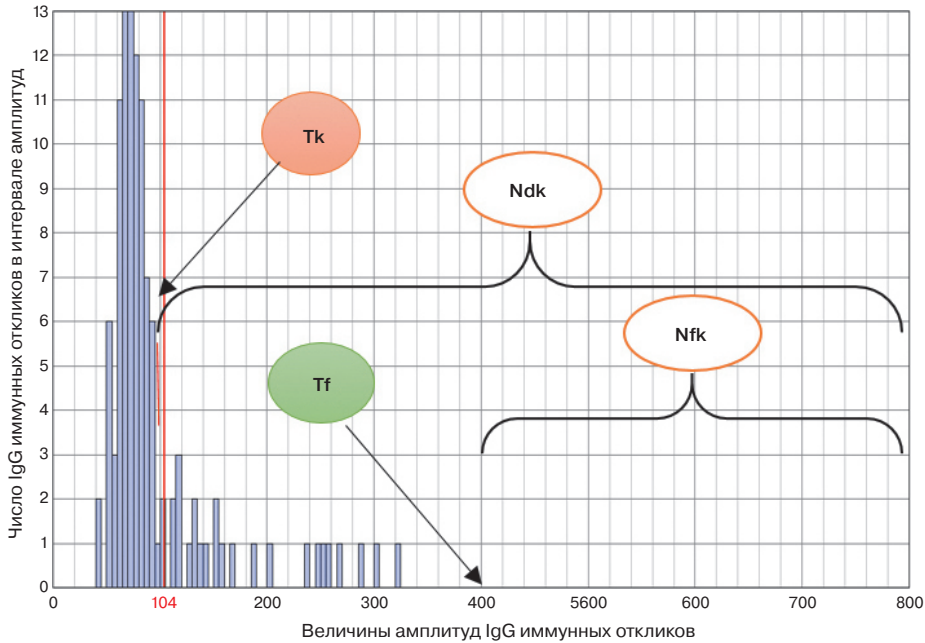


Рис. 4.18. Стандартный вид частотной диаграммы IgG иммунных откликов по диапазону измерений для k -го теста. Ось X — концентрация специфических IgG (мкг/мл), ось Y — количество IgG иммунных откликов в единичном диапазоне концентраций, T_k — положение персонализированного критерия «норма — аномалия», T_f — положение фиксированного общепринятого критерия «норма — патология», N_{dk} — количество аномальных IgG иммунных откликов по критерию T_k , N_{fk} — количество аномальных IgG иммунных откликов по общепринятому критерию T_f

и козьего молока. Специалист, получивший из лаборатории результаты теста в соответствии с табл. 4.3, никакой ЭД пациенту не назначит, т.е. реально ничем не поможет. Методическая погрешность для данного случая, оцениваемая по соотношению (4.2), равна 100%. По данным авторов, полученным на основе сопоставительного анализа результатов многочисленных тестов (ELISA IgG)_n, проведенных с одними и теми же пациентами, но с критериями T_k и T_f , диапазон величин методической погрешности определения ПАГ(i) на основе фиксированного критерия T_f для 60–70% всех проведенных тестов находится в пределах

$$30\% \leq \sigma \leq 100\%. \quad (4.3)$$

По мнению авторов, именно применение методики обработки данных многокомпонентного теста (ELISA IgG)_n, использующей фиксированный критерий T_f , в немалой мере способствовало дискредитации практического применения самого метода.

В заключение отметим, что, по нашему мнению, типичной ошибкой критиков теста (ELISA IgG)_n является недопонимание физической модели теста и объединение самой процедуры ИФА на IgG к ПАГ с методикой обработки результатов, которая определяется конечной целью эксперимента и является сторонней задачей подобного тестирования.

§2. Программа «Иммунохелс» в диетологической практике

2.1. Механизмы и пути восстановления саморегуляции

Как было показано в предыдущих главах, клинический метод базируется на снижении интегральной антигенной нагрузки путем элиминации из рациона продуктов, вызывающих аномально высокий иммунный отклик, а также путем восстановления баланса микробиоты и улучшения ее влияния на организм в целом и, в частности, на пищеварительные и барьерные функции кишечника. Таким образом, положительные клинические изменения в нашей практике достигаются путем последующего самостоятельного восстановления целого ряда физиологических и биохимических механизмов без инвазивного вмешательства и какой-либо интервенции, кроме индивидуально установленных пищевых ограничений и некоторых натуральных добавок, оказывающих позитивное влияние на микробиоту. Практически все из этих препаратов представляют собой специи, широко применяемые во многих пищевых культурах, и экстракты традиционных лекарственных растений, оказывающие противогрибковое и антибактериальное действие, а также пребиотики, пробиотики и ферменты.

Среди самых часто наблюдаемых на практике клинических эффектов:

- достоверное снижение уровня системного воспаления в самых различных тканях-мишенях, сопровождаемое объективным снижением уровней воспалительных маркеров (С-реактивный белок, аминотрансфераза, показатели липидного спектра, индекс атерогенности, глюкоза, гликированный гемоглобин, индекс инсулинорезистентности, гомоцистеин, интерлейкин-6, интерферон-гамма и пр.);
- снижение количества IgG, блокирующих в составе ЦИК клеточные рецепторы, как следствие, улучшение функционального состояния клеточных мембран, к примеру, в отношении транспорта инсулина и тиреоидных гормонов (быстрое снижение инсулинорезистентности на фоне индивидуальной элиминационной диеты, последующее снижение потребности в инсулине при СД типов I и II или снижение потребности в тиреоидных гормонах, в том числе у пациентов, находящихся на заместительной терапии после тотального удаления щитовидной железы);

- значительное снижение избыточной массы тела как в результате сокращения жировой ткани, так и в результате выделения избытка жидкости благодаря улучшению дренажной функции почек (снижению уровня цитокин-опосредованного воспаления в почечных канальцах);
- высвобождение значительных ресурсов кислорода и энергии за счет существенного снижения интенсивности связанных с IgG иммунокомплексных и цитотоксических клеточных реакций с участием системы комплемента, механизмы которых связаны с большими кислородными и энергетическими затратами;
- улучшение реологических свойств крови после снижения концентраций IgG и ЦИК — иммуногенных высокомолекулярных коллоидных белковых соединений;
- сокращение продукции слизистого отделяемого, так называемых выбросов на поверхности дыхательных путей и носоглотки (особенно типичных для детского возраста), всегда предполагающих риск присоединения инфекции. Эффект может рассматриваться как результат нормализации состояния мукозального иммунитета и более эффективного устранения иммунных комплексов через ретикулоэндотелиальную систему;
- улучшение состояния кожи за счет снижения нагрузки на ее выделительную систему с последующей нормализацией функции кожных желез (избавление от угревой сыпи, особенно типичной для подросткового и юношеского возраста), восстановление кожного иммунологического барьера, уменьшение доли участия кожи как ткани-мишени в воспалительных процессах;
- улучшение состояния кишечного барьера: снижение уровня воспаления, восстановление баланса между дрожжевой и бактериальной составляющими биопленки на пищеварительных поверхностях и, как следствие, восстановление нормальной проницаемости и колонизационной резистентности кишечной стенки;
- высвобождение значительных ресурсов ИС, вынужденно задействованных для контроля внутреннего пространства, от постоянного проникновения макромолекул и микрочастиц ПАГ и АГ несимбиотической составляющей микробиоты.

Вследствие всего вышеперечисленного происходит восстановление иммунной регуляции процессов, стоящих за поддержанием пищевой толерантности и выполнением стратегических задач сохранения постоянства своего и элиминации чужого. Усиление неспецифического иммунитета, в свою очередь, приводит к значительному улучшению контроля иммунной системы над персистирующими вирусными и бактериальными инфекциями вплоть до полной иммунореабилитации.



2.2. Иллюстративные примеры из диетологической практики¹

Приведенные далее клинические примеры получены с использованием различных тест-систем в разных лабораториях разных стран мира. Это типичные истории пациентов, прошедших программу «Иммунохелс». Все полученные данные зафиксированы и подтверждены курирующими врачами. Для всех клинических примеров применена тактика диетологической курации пациентов на основании методологии ИХ — персонализированной элиминационной диеты с выявлением индивидуального критерия «норма — аномалия». Курация осуществлялась совместно с семейным врачом или узким специалистом. Часто мотивом обращения за индивидуальной диетологической программой был сознательный отказ пациента от общепринятого лечения, или неудачные попытки диагностики, или низкая эффективность лекарственной терапии. Каждым пациентом был подписан документ о добровольном информированном согласии с указанием, что диетологическая программа не заменяет наблюдения у семейного врача и не отменяет его назначений.

В заключение каждого представленного случая будет проведено сравнение с возможными итогами применения общепринятого критерия при определении границы «норма — патология». Читатель сможет убедиться в существующем различии.

Пример 1: Ф. К., 9 лет, этнический русский, школьник

Родители мальчика обратились в связи с быстрым набором веса, несмотря на серьезные ежедневные физические нагрузки в плавании. За летние каникулы ребенок, не пройдя пика роста, набрал девять килограммов. Родители серьезно озабочены постоянной «охотой за сладостями» и особой привязанностью ребенка к хлебу и выпечке, но бабушки ни в пищевом поведении, ни в статусе ребенка ничего настораживающего не видят и это пищевое поведение постоянно поощряют. Начал стесняться своего тела. По совету педиатра пытались сокращать порции и количество углеводов. Полностью перестроить диету не получилось, частичные меры никакого успеха не принесли, получили направление к детскому эндокринологу. Страх перед возможным назначением гормонотерапии стал мотивом обращения.

Стул неустойчивый, постоянно наблюдается вздутие живота, часто болеет респираторными вирусными заболеваниями, последние два месяца — частый приступообразный сухой кашель без повышения температуры тела. В течение апреля, мая и июня слезотечение, водянистые выделения из носа по типу сезонной аллергии (поллиноз). По результатам аллергологического обследования обнаружены повышенные значения специфических IgE на несколько видов

¹ Согласно действующему законодательству все персональные данные были использованы с согласия пациентов.

плесневых грибов (альтернария, кладоспориум) и пыльцы микста деревьев. Рост при обращении — 134 см, вес — 35,6 кг, ИМТ — 19,9 (норм. 13,1–18,3). Избыточные отложения жира на животе, бедрах, груди (абдоминальный тип). Живот дряблый с признаками начинающегося целлюлита. Язык обложен белым налетом, вокруг глаз фиолетовые круги. Результаты первого теста ELISA (IgG)n, приведенные в табл. 4.4, показали:

- экстремально высокую концентрацию антител на казеин и все виды молочных продуктов. Для некоторых продуктов показатели установленных концентраций за пределами шкалы. Исключение составляет молочная сыворотка (не содержит казеина). Сывороточные белки (бета-лактоглобулин, альфа-лактальбумин и пр.) легко разрушаются при термической обработке. Свежее молоко в рационе давно полностью отсутствует, ребенок его не терпит, следовательно, с необработанными сывороточными белками не контактирует. Но, как потенциальный иммуноантагонист, сыворотка коровьего молока перенесена в красный список к молочному кластеру;
- экстремально высокую концентрацию антител на пшеницу и повышенную концентрацию на другие глютен-содержащие злаки: рожь и ячмень, а также на рис, кукурузу и гречку (незначительно повышенная концентрация антител (АТ) может быть связана и с повышенной частотой употребления гречки (практически каждый день));
- высокие показатели АТ на бобовые (рицинсодержащие) — маш и арахис. Зерновую фасоль никогда не ест, реакцию не показал. Зерновая фасоль и соя перенесены в красный список как потенциальные иммуноантагонисты;
- повышенные показатели на томат и перец чили. Баклажан и зеленый перец не любит, не ест (пограничные значения). Перенесены к кластеру пасленовых в красный список;
- повышенные показатели на оба вида дрожжей и пограничный титр относительно индивидуальной границы «норма — аномалия» получен на грибную смесь (перекрестная реакция).

По результатам первого теста назначена персонализированная элиминационная диета. Для восстановления баланса кишечной флоры был применен противодрожжевой протокол. Сроком на четыре недели из рациона были исключены все продукты, поддерживающие дрожжевое брожение. Сахар исключен, фрукты заменены кислыми ягодами и лимонами. Из зерновых продуктов оставлены три: пшено, киноа, гречка (несмотря на повышенный титр, чтобы обеспечить достаточную ротацию зерновых продуктов на первом месяце в период самых строгих ограничений). Для подавления дрожжевой флоры был назначен композит из четырех растительных экстрактов «Кандигон™», подходящий



Фото 4.1



Фото 4.2

Исключение составили морской язык и креветки (на весь период пищевых ограничений рыба и креветки стали любимыми повседневными продуктами). Тест показал также перекрестную реакцию на близкородственные для креветок антигены лобстера (кластер ракообразных).

Вид функций плотности распределения вероятности (ФПРВ) IgG иммунных откликов по шкале измерений до (1) и после (2) элиминационной диеты показан на рис. 4.19. Отчетливо видно изменение вида структуры ФПРВ: от распределенного по всей шкале с «расплывчатой» частью «нормальных» откликов (часть А) и большим числом аномальных (дискретных) откликов (часть В) при первичном тестировании (1) до четкой структуры с отчетливо выделенной частью «нормальных» откликов и уменьшившимся количеством аномальных откликов (часть В, глава 3).

На рис. 4.20 показано сравнение огибающих ранжированных рядов IgG иммунных откликов до (1) и после (2) элиминационной диеты. Отчетливо видно снижение антигенной нагрузки на ИС после следования корректной ЭД.

Эффективность подобного тестирования по методике «Иммунохелс™» можно представить диаграммой 4.1, в которой синий сегмент отражает количество идентифицированных продуктов-иммуноантагонистов, инициирующих аномальные реакции. Красный сегмент — количество продуктов, которые могут быть использованы в рационе тестируемого индивида (зеленый список). Как видно из диаграммы 4.1, при использовании критерия «норма — аномалия» практически 25% тестируемых ПАГ должны быть временно исключены из рациона питания пациента для достижения максимального эффекта от элиминационной диеты.

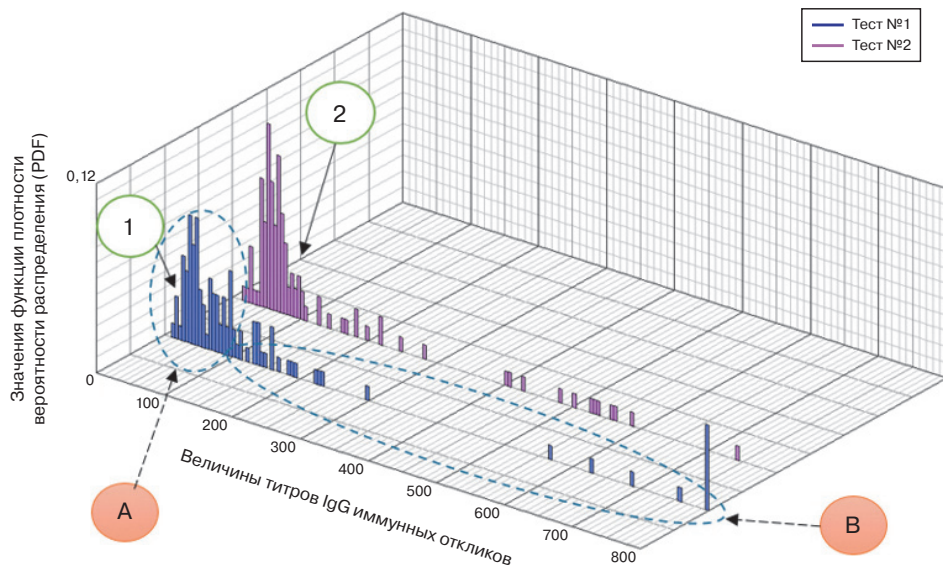


Рис. 4.19. Вид функции плотности распределения вероятности IgG иммунных откликов (ФПРВ) по шкале измерений до (1) и после (2) элиминационной диеты. (Тест-система «Имунохелс», N = 111 ПАГ)

Сравнение результатов №1

Сопоставление огибающих ранжированных рядов IgG иммунных откликов

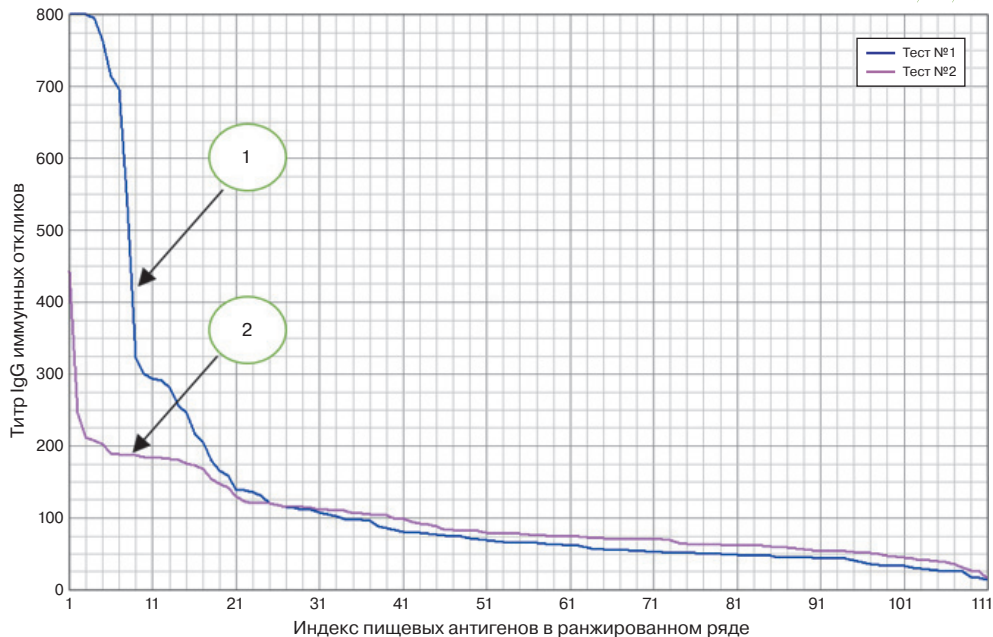


Рис. 4.20. Огибающие ранжированных рядов IgG иммунных откликов до (1) и после (2) ЭД. (Тест-система «Имунохелс», N = 111 ПАГ)

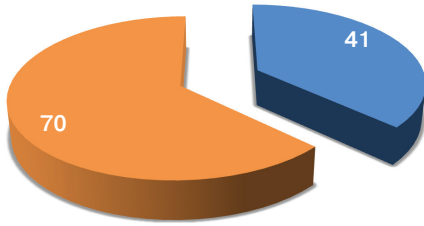


Диаграмма 4.1 Разделение тестируемых пищевых антигенов (пАГ) по результатам теста (см. табл. 4.4). Индивидуальный критерий «норма — аномалия». (Тест-система «Иммунохелс», N = 111 пАГ)

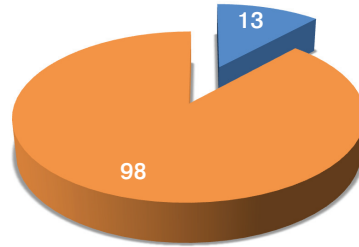


Диаграмма 4.2. Разделение тестируемых пищевых антигенов (пАГ) по результатам теста (см. табл. 4.4). Общепринятый фиксированный критерий «норма — патология». (Тест-система «Иммунохелс», N = 111 пАГ)

При использовании классического общепринятого фиксированного критерия «норма — патология» в красный список попали бы только казеинсодержащие молочные продукты и пшеница. Фактически ускользают все признаки, связанные с состоянием микробиоты: непереносимость фасоли и арахиса и реакция на киви, которую пациент чувствует в виде зуда в горле. Тест на специфический IgE к АГ киви отрицательный. При этом общее количество обнаруживаемых продуктов-иммуноантагонистов составляет порядка 11% от всех тестируемых (диаграмма 4.2, синий сегмент) или только порядка 32% от всех антигенов, инициирующих аномальные реакции гиперчувствительности Тип III и идентифицируемых по индивидуальному критерию «норма — аномалия» (диаграмма 4.1, синий сегмент).

Пример 2: М. И., 58 лет, этнический латыш, бизнесмен, бывший профессиональный спортсмен

Причиной обращения к программе «Иммунохелс™» стала временная потеря возможности ходить, возникшая необходимость передвигаться в инвалидном кресле.

К моменту обращения страдает сахарным диабетом II типа 12 лет. Получает метформин (1000 мг, два раза в день). Постепенно за последние годы набрал вес. За три месяца до обращения к семейному врачу пережил первую кратковременную атаку подагры, хотя биохимические показатели уровня мочевой кислоты повышены длительное время — на протяжении последних двух лет. Два месяца ведет подсчет калорий и пищевой дневник в соответствии с рекомендациями семейного врача. Каждое утро отмечает в пищевом дневнике показатели глюкометра. Отказался от всех вредных привычек. При обращении рост 188 см, вес 116 кг (ИМТ 32). В последнее время показатели глюкозы натощак определяются в пределах 7,0–9,5 ммоль/л, мочевой кислоты на момент обращения — 564 мкмоль/л. Гиперстенического телосложения, отложение жировой



Фото 4.3



Фото 4.4

откликов (часть А) и существенно уменьшившимся количеством аномальных откликов (часть В).

По результатам сравнительного анализа следование персонализированной элиминационной диете, построенной по индивидуальным критериям, привело к существенной адаптации пациента к употребляемому набору пищевых продуктов.

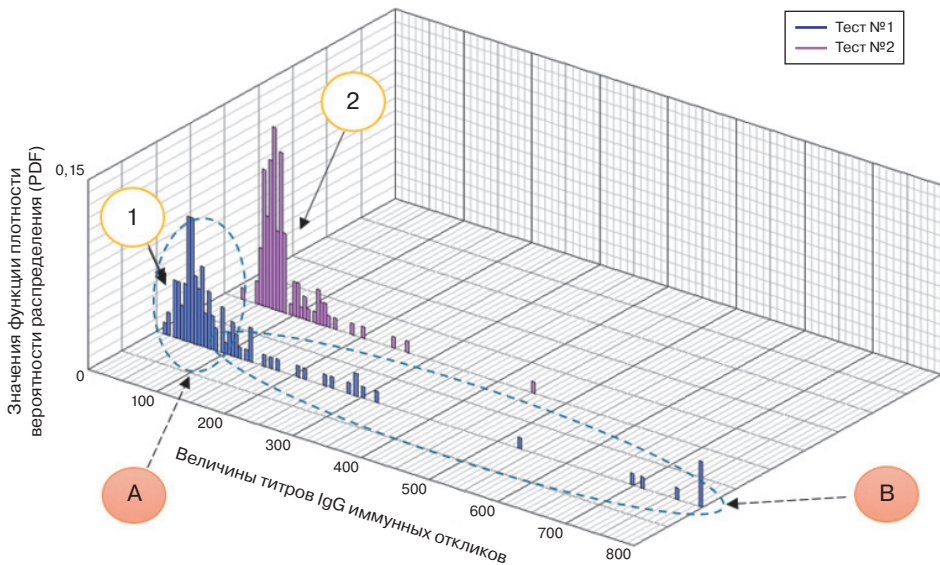


Рис. 4.21. Вид функции плотности распределения вероятности IgG иммунных откликов по шкале измерений до (1) и после (2) элиминационной диеты. (Тест-система «Иммунохелс», N = 111 пАГ)

Сравнение результатов №1

Сопоставление огибающих ранжированных рядов IgG иммунных откликов

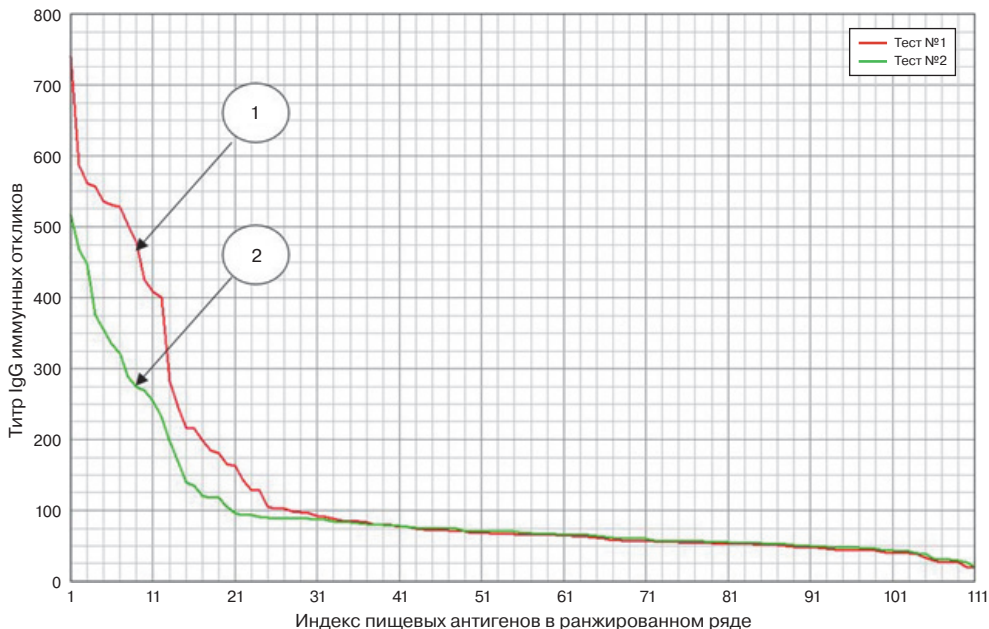


Рис. 4.22. Огибающие ранжированных рядов IgG иммунных откликов до (1) и после (2) ЭД. (Тест-система «Иммунохелс», N = 111 пАГ)

На рис. 4.22 показано сравнение огибающих ранжированных рядов IgG иммунных откликов до (1) и после (2) элиминационной диеты. Наблюдается снижение антигенной нагрузки на ИС после следования корректной ЭД.

Эффективность подобного тестирования по методике «Иммунохелс™» можно представить диаграммой 4.3, в которой синий сегмент отражает количество идентифицированных продуктов-иммуоантагонистов, инициирующих

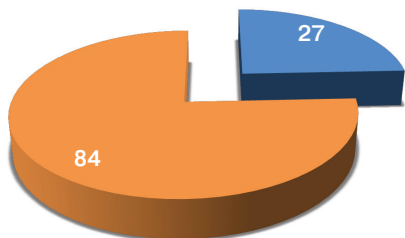


Диаграмма 4.3 Разделение тестируемых пищевых антигенов (пАГ) по результатам теста (см. табл. 4.5). Индивидуальный критерий «норма — аномалия». (Тест-система «Иммунохелс», N = 111 пАГ)

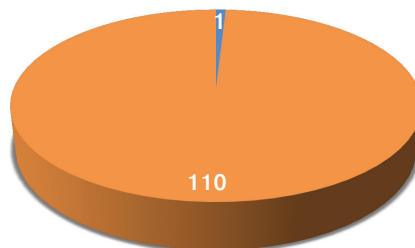


Диаграмма 4.4 Разделение тестируемых пищевых антигенов (пАГ) по результатам теста (см. табл. 4.5). Общепринятый фиксированный критерий «норма — патология». (Тест-система «Иммунохелс», N = 111 пАГ)

аномальные реакции (красный список). Красный сегмент — количество продуктов, которые могут быть использованы в рационе тестируемого индивида (зеленый список). Как видно из диаграммы 4.3, при использовании критерия «норма — аномалия» почти 25 % тестируемых ПАГ должно быть временно исключено из рациона питания пациента для достижения максимального эффекта от элиминационной диеты.

Отметим, что при обработке данных теста классическим способом с фиксированным на половине шкалы измерений значением критерия «норма — патология» результат тестирования имеет только один аномальный титр — на кандиду. Из поля зрения полностью выпадают важнейшие типичные для больных артритом и для больных диабетом кластеры продуктов, что может существенно снизить или свести к нулю эффективность элиминационной диеты.

Пример 3: Е. К., 38 лет, этническая русская, преподаватель, бывшая балерина

С детства имеет диагноз «дерматит с персистирующим течением средней степени тяжести». На тыльных сторонах кистей, на шее, в области декольте, на лбу локализованы высыпания с гиперемией, шелушением и расчесами. Иногда летом процесс на коже немного затухает, но не проходит полностью уже много лет. Стул неоформленный, иногда до пяти раз в день, сезонные аллергические реакции в весенний период в виде ринита и конъюнктивита. Получает трехлетний курс лечения причинным аллергеном (АСИТ) у врача-аллерголога. На состоянии кожи применяемая терапия не отражается. Из анамнеза жизни: родилась здоровым ребенком, на грудном вскармливании была до шести месяцев. В два года перенесла крупозную пневмонию. Знает от родителей, что в период болезни получила подряд три курса антибиотиков. Боли в животе после этого вынуждали родителей вызывать скорую помощь. Вскоре после болезни появились первые признаки дерматита с осложнениями в виде трещин, мокнутий (по типу экземы). Позднее присоединились острый отек мягких тканей лица и приступы удушья как реакция на рыбу и лесные орехи. В 22 года пережила госпитализацию по поводу синдрома Стивенса — Джонсона. При сезонных проявлениях аллергии применяла глюкокортикостероидные препараты. Приблизительно до тридцати двух лет страдала молочницей, лечилась флюконазолом. Театральная карьера прервалась из-за недостатка физической выносливости, проблем с носовым дыханием и кожей рук. Была вынуждена долго заниматься с психологом.

Рост 162 см, вес 51 кг, ИМТ 19,4. Грубая кожа с обширным поражением тыльных поверхностей кистей, на шее и в области декольте. Результаты первого теста показаны в табл. 4.6.

По результатам первичного теста (табл. 4.6) особое внимание обращает на себя бродильный кластер: *candida*, оба представленных вида пищевых дрожжей, грибы. Кроме этого, аномальная реакция при оценке полученных титров

возникали на второй-третий день и довольно быстро реабилитировались. В основном никаких воспалительных проявлений не наблюдается. Пользуется только увлажняющими кремами. В данный момент полностью контролирует состояние кожи и кишечника с помощью диеты и периодических курсов пробиотиков. Первый год прошел без вирусных инфекций. Начала готовить дома и делает это с удовольствием.

Фото 4.5 и 4.6 иллюстрируют вид кистей пациентки до начала элиминационной диеты. Вид поверхности рук пациентки после курса элиминационной диеты, построенной по результатам первого тестирования, представлен на фото 4.7 и 4.8.

В данном случае повторного теста не проводилось. Элиминация в основном касалась дрожжевого кластера и была направлена на изменение состава микробиоты. Пациентка была полностью удовлетворена результатом и приняла оставшиеся после частичной реинтродукции ограничения как долгосрочные.

Эффективность подобного тестирования по методике «Иммунохелс™» можно представить диаграммой 4.5, в которой синий сегмент отражает количество



Фото 4.5



Фото 4.6



Фото 4.7



Фото 4.8

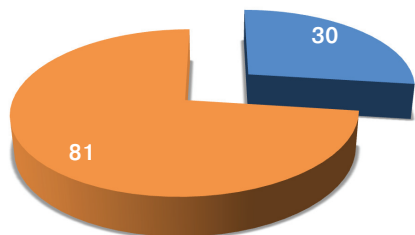


Диаграмма 4.5 Разделение тестируемых пищевых антигенов (ПАГ) по результатам теста (табл. 4.6). Индивидуальный критерий «норма — аномалия». (Тест-система «Иммунохелс», N = 111 ПАГ)

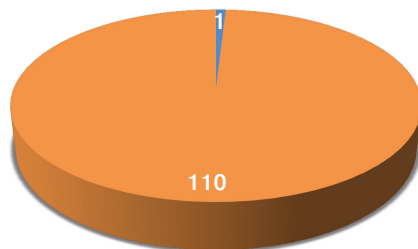


Диаграмма 4.6 Разделение тестируемых пищевых антигенов (ПАГ) по результатам теста (табл. 4.6). Общепринятый фиксированный критерий «норма — патология». (Тест-система «Иммунохелс», N = 111 ПАГ)

идентифицированных продуктов-иммуноантагонистов, инициирующих аномальные реакции (красный список). Красный сегмент — количество продуктов, которые могут быть использованы в рационе тестируемого индивида (зеленый список). Как видно из диаграммы 4.5, при использовании критерия «норма — аномалия» практически 30 % тестируемых ПАГ должно быть временно исключено из рациона питания пациента для достижения максимального эффекта от элиминационной диеты.

При использовании общепринятого фиксированного критерия «норма — патология» в красный список попадают только АГ *candida*. При этом общее количество обнаруживаемых продуктов-иммуноантагонистов составляет порядка 1,0 % от всех тестируемых — диаграмма 4.6 (синий сегмент), или только около 3,0 % от всех антигенов, инициирующих аномальные реакции гиперчувствительности Тип III и идентифицируемых по индивидуальному критерию «норма — аномалия» (диаграмма 4.5, синий сегмент).

Отметим, что при обработке данных теста классическим способом с фиксированным на половине шкалы измерений значением критерия «норма — патология» результат тестирования имеет только один аномальный титр — на кандиду. Из поля зрения полностью выпадают важнейшие кластеры продуктов, инициирующие аномальные реакции иммунной системы.

Пример 4: М. П., 44 года, афроамериканец (США), сотрудник банка

Диагноз при обращении: гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь (ГЕРБ), хронический эрозивный гастрит, синдром раздраженного кишечника. Основная жалоба на периодическую потерю голоса, постоянную боль и раздражение в горле, постоянный горький привкус во рту. Ощущения усиливаются в горизонтальном положении. Такое состояние продолжается последние 3–4 года и дважды за это время приводило к потере работы. Уверен, что оба раза попадал под сокращение из-за проблем с голосом и трудностей в общении с клиентами, особенно по телефону.

В детстве страдал хроническим отитом и тонзиллитом. Удалены миндалины и дважды удаляли аденоиды из-за серьезного нарушения носового дыхания. Получал частые курсы антибиотиков. Вспоминает, что в детстве очень плохо ел, жил на 4–5 продуктах (со слов родителей, ограничительное поведение с двух лет). Часто пропускал занятия. Физически развивался медленнее сверстников. В росте не отставал, но никогда не мог набрать соответствующую возрасту мышечную массу.

Диагноз GERD поставлен лор-врачом три года назад после нескольких безуспешных курсов антибиотиков, назначенных семейным врачом по поводу ларингита (никогда не жаловался на изжогу). После консультации лор-специалиста получал нексиум. Состояние улучшилось лишь отчасти. Голос возвращается короткими эпизодами. К моменту обращения страдает от постоянных болей в мышцах ног и летучих болей в суставах без явных признаков артрита. Из-за вздутия и тяжести в желудке ест избирательно и очень малыми порциями, но относительно часто, поскольку голод совершенно не переносит. Судя по описанию, на фоне голода испытывает гипогликемические состояния (головная боль, слабость, тревога, раздражение). Самостоятельно проследил и исключил из рациона целый ряд продуктов, усугубляющих неприятные ощущения в горле и влияющих на голос, считает, что ему помогает смягчить раздражение свежее молоко. «Для хорошей работы мозга» ест много сухофруктов. От рафинированного сахара отказался давно, поэтому считает свои пищевые привычки здоровыми. Стул по несколько раз в день, кашицеобразный с болью. Иногда не может вовремя выйти из дома, вынужден возвращаться в туалет. По той же причине не пользуется общественным транспортом. На колоноскопии дважды находили и удаляли мелкие множественные полипы толстого кишечника. Наблюдается у гастроэнтеролога. Поставлены диагнозы IBS (синдром раздраженной кишки) и SIBO (избыточный бактериальный рост в тонкой кишке). От еще одного дополнительного курса антибиотиков в связи с этим диагнозом отказался. После ухода жены два года назад состоит на учете у психиатра, получает антидепрессанты, но справиться с соматическими проблемами это никак не помогло.

Голос хриплый, говорит шепотом. Нормального телосложения. Кожа сухая. На коже тыла кистей экзема, на подушечках пальцев трещины, на локтях корки. Горло красноватое, выраженный белый налет на языке, у корня — густой зеленовато-серый.

К программе «Имунохелс» пациент обратился после того, как увидел хороший результат у коллеги, страдавшего изжогой. Очень мотивирован, готов немедленно изменить стиль питания и для этого освоить несложные кулинарные навыки. Результаты первого теста представлены в табл. 4.7.

Таблица 4.7. Результаты теста № 1, критерий «норма — аномалия». (Тест-система US BioTek, США, N = 96 пАГ)

Овощи	Фрукты	Молочные/яйца	Зерновые
68 Стручковая фасоль	134 Папайя	648 Молоко козье	330 Рис белый
126 Картофель	176 Виноград темный	1112 Яичный белок	348 Гречка
134 Зеленый перец	177 Слива	1226 Сыворотка (пахта)	401 Кукуруза
160 Шпинат	209 Клюква	1252 Йогурт	412 Овсянка
171 Салат-латук	215 Клубника	1255 Творог	648 Амарант
197 Брокколи	217 Груша	1286 Молоко коровье	900 Рожь
206 Чечевица	268 Яблоко	1443 Чеддер	1002 Ячмень (перловка)
207 Редис	271 Малина	1641 Моцарелла	1095 Пшеница цельная
211 Маслины	281 Черника	1786 Яичный желток	1193 Полба
216 Соевые бобы	348 Ананас		Киноа
222 Авокадо	357 Лимон		Рис коричневый
225 Томат	372 Абрикос		Пшено
258 Капуста	391 Апельсин		Камут
266 Цветная капуста	460 Персик		
270 Зеленый горошек	546 Грейпфрут		
273 Кабачок	1327 Банан		
328 Бобы	Дыня канталуп		
336 Тыква	Арбуз		
350 Спаржа	Вишня		
350 Чеснок			
370 Огурец			
372 Батат (ямс)			
400 Лук репчатый			
410 Морковь			
433 Сельдерей			
480 Свекла			
519 Фасоль пинто			
592 Фасоль зерновая			
Ростки бобов			
Баклажан			
Перец чили			
Бобы нэви			
Артишок			

Орехи	Мясо/птица	Рыба и морепродукты	Прочее
145 Пекан	124 Баранина	144 Креветки	271 Кофе
392 Кокос	256 Индейка	179 Тунец	524 Какао-бобы
423 Лесной орех	364 Свинина	265 Палтус	583 Тростниковый сахар
475 Арахис	365 Говядина	298 Краб	974 Мед
478 Семена подсолнуха	377 Курица	337 Камбала (соле)	1132 Глютен пшеничный
688 Грецкий орех		351 Лобстер	1132 Глиадин пшеничный
1901 Кунжут		438 Лосось	1565 Грибы
1973 Миндаль		490 Морской окунь	1588 Дрожжи пивные
Орехи кешью		522 Устрицы	1598 Дрожжи пекарские
Семена льна		726 Гребешок	1601 Казеин
Фисташки		1129 Треска	

Экстремально высокие титры показали четыре кластера: 1) казеин и коровьи молочные продукты, 2) яйца (белок и желток), 3) глютен и глютенсодержащие злаки, 4) дрожжи и грибы, 5) кунжут, 6) миндаль, 7) треска, 8) банан. С повышенными титрами в красный список попали: зерновая фасоль (к ней перенесен арахис, который пациент никогда не ест), мед и тростниковый сахар (кластер бродящих продуктов), козье молоко (возможна перекрестная реакция с коровьим молоком), грецкий орех, гребешок (к нему в кластер моллюсков перенесены устрицы), амарант.

Вначале (на первые четыре недели) были исключены только продукты с высокими откликами (красный список), поскольку пациент был вынужден справляться без поддержки. После адаптации к новому стилю питания и новому рациону (умение закупать продукты, внимательно отслеживая их состав на этикетках, освоение элементарных кулинарных навыков и простых рецептов) перешли к следующему этапу, направленному на восстановление баланса микробиоты.

Для второго этапа (четыре недели) был применен противодрожжевой протокол (низкоуглеводная диета с исключением продуктов, содержащих биодоступные для дрожжевых грибов сахара, с заменой на натуральные подсластители (архат, стевия)). В протокол также вошли: натуральный

комбинированный антимикотик CandiSmart (RenewLife, США), безмолочный пробиотик UltimateFlora 50 Billion (RenewLife, США), энзимы, сорбенты, растительные гепатопротекторы, витамины. Курс начался с выраженной «ломки» (синдрома вымирания дрожжей) на протяжении первой недели. Пациент был предупрежден, подробно проинструктирован и подготовился к этому периоду, взяв свободные от работы дни и сделав необходимые заготовки.

На первой неделе отмечал выраженную слабость, перепады настроения, интеллектуальный спад (не смог выполнить работу, которую взял на дом), непривычно обильный стул несколько раз в сутки. Головная боль продолжалась первые трое суток (снял ибупрофеном), также снимал мигрирующую боль в суставах и мышцах. Отмечает, что тяжелее всего справлялся с постоянной тягой к сладкому (привык с помощью сахара «спасаться» от упадка энергии). Патологическую тягу быстро приспособился снимать клюквенным вареньем на стевии.

Со второй недели началось обострение экземы и появились опрелости в паховых складках и подмышечных впадинах. Общее состояние улучшилось к концу третьей недели. Понемногу начала возвращаться энергия, концентрация внимания и память, ушли горечь и неприятный привкус. Повторный визит через четыре недели показал значительное улучшение состояния слизистой глотки. Голос хриплый, полностью не восстановился, но на шепот пациент больше не переходит, на руках почти полностью исчезли следы экземы, и кожные покровы тела практически очистились. На локтях осталась грубая кожа без признаков воспаления. С пятой недели на фоне предполагаемого (ожидаемого) улучшения колонизационной резистентности кишечной стенки и значительного снижения дрожжевой биомассы начали постепенную реинтродукцию продуктов, временно исключенных из зеленого списка на период действия противодрожжевого протокола (желтый список). Добавлял по одному продукту в два дня в установленном заранее порядке под самостоятельным наблюдением за возможными реакциями. Повторный курс противодрожжевого лечения провели через три месяца. К этому моменту пациент по согласованию с психиатром отказался от антидепрессантов.

При повторном тестировании получена заметная динамика снижения всех титров ПАТ, показавших аномальные реакции при первом тестировании. Существенно изменился вид ФПРВ иммунных откликов (рис. 4.23). При повторном тестировании отчетливо видно изменение вида структуры ФПРВ (рис. 4.21): от распределенных по всей шкале измерений иммунных откликов с «бесформенной» частью «нормальных» (часть А) и большим числом аномальных (дискретных) откликов при первом тестировании (рис. 4.23 — 1) до четкой структуры ФПРВ (рис. 4.23 — 2) с отчетливо выделенной частью «нормальных» откликов (часть А) и значительно уменьшившимся количеством аномальных

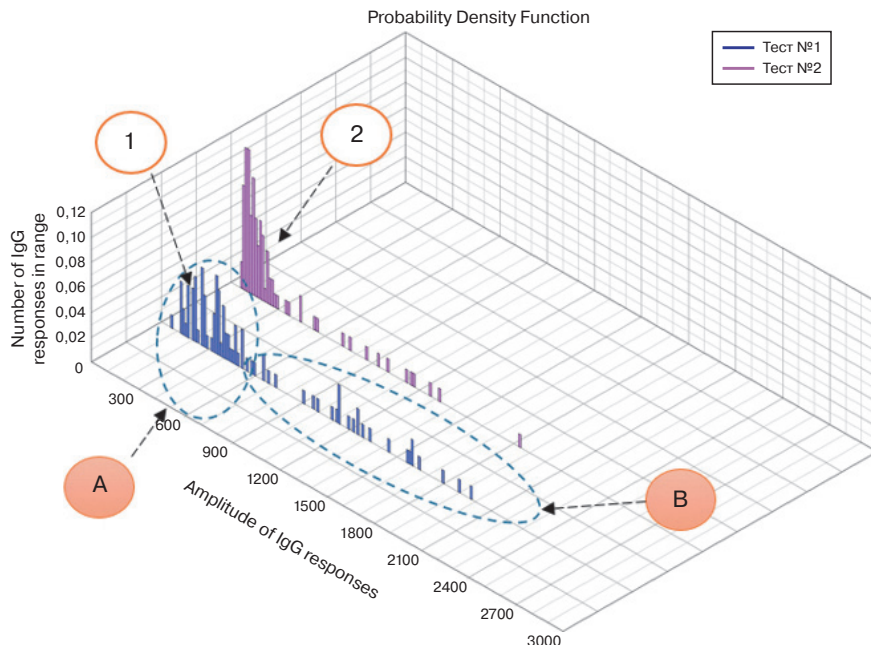


Рис. 4.23. Вид функции плотности распределения вероятности IgG иммунных откликов по шкале измерений до (1) и после (2) элиминационной диеты. (Тест-система US BioTek, США, N = 96 пАГ)

откликов (часть В). Иными словами, степень пищевой адаптации пациента к индивидуально подобранному рациону существенно возросла.

Эффективность тестирования можно представить диаграммой 4.7, в которой синий сегмент отражает количество идентифицированных продуктов-иммуноантагонистов, инициирующих аномальные реакции (красный список). Красный сегмент — количество продуктов, которые могут быть использованы

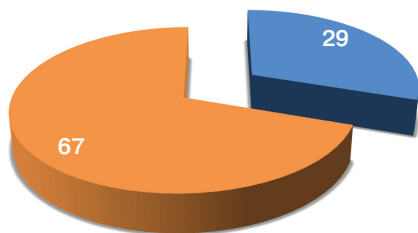


Диаграмма 4.7 Разделение тестируемых пищевых антигенов (пАГ) по результатам теста (табл. 4.7). Индивидуальный критерий «норма — аномалия». (Тест-система US BioTek, США, N = 96 пАГ)

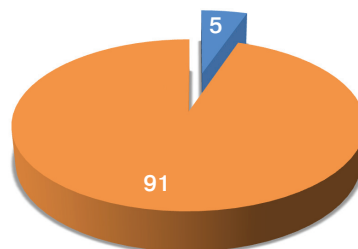


Диаграмма 4.8 Разделение тестируемых пищевых антигенов (пАГ) по результатам теста (табл. 4.7). Общепринятый фиксированный критерий «норма — патология». (Тест-система US BioTek, США, N = 96 пАГ)

в рационе тестируемого индивида (зеленый список). Как видно из диаграммы 4.7, при использовании критерия «норма — аномалия» более 15 % тестируемых ПАГ должно быть временно исключено из рациона питания пациента для достижения максимального эффекта от элиминационной диеты.

При использовании *общепринятого фиксированного критерия* «норма — патология» в красном списке *оказались бы* только пять продуктов из тестируемых 96. При этом общее количество выявленных продуктов-иммуноантагонистов составляет менее 5,0 % от всех тестируемых (диаграмма 4.8, синий сегмент) или порядка 20,0 % от количества пищевых антигенов-иммуноантагонистов, инициирующих аномальные реакции гиперчувствительности Тип III и идентифицируемых по индивидуальному критерию «норма — аномалия» (диаграмма 4.7, синий сегмент).

Пример 5: В. С., 59 лет, нативный американец (этнический индеец), бизнесмен

На момент обращения к программе находится на инвалидности в связи с осложнениями диабета II типа. Диабет обнаружили семь лет назад. За сахаром не следил, доктора не посещал три года, с тех пор назначенная семейным врачом схема лечения не менялась. Часто пропускал инъекции из-за беспорядочного режима питания. Свой режим объясняет тем что вынужден проводить много времени в дороге и на производстве. Не всегда может прерваться на перекус. В июне 2019 на фоне некомпенсированного диабета II типа после незначительной травмы в течение двух суток развилась гангрена. По этому поводу были ампутированы два пальца правой ноги. В палате интенсивной терапии уровень глюкозы поднимался до 30 ммоль/л. Со слов пациента, в госпитале очень долго не могли стабилизировать глюкозу на уровне 11–12 ммоль/л. В реабилитационном центре провел три месяца. Долгое время рана не заживала, не мог ходить и водить машину.

Обратился к программе «Иммунохелс™» по настоянию сына. Настроен скептически, но обещал выполнять все предписания и ограничения, несмотря на плохое настроение и общее самочувствие. На момент обращения при росте 175 см весит 89 кг, ИМТ — 29,1. Лицо отечное. На боковой поверхности живота фурункул. Жалуеться, что фурункулы возникают периодически и подолгу не проходят. Лечится народными средствами. Беспокоит зуд, сухость слизистых, запоры и постоянная слабость. Питается обычно вне дома, но старается выполнять рекомендации, полученные в госпитале от специалиста по обучению больных диабетом (*diabetes educator*).

Результаты теста представлены в табл. 4.8. Экстремально высокие титры на молочный и глютенный кластеры, яичный белок, бананы. Значительно повышены титры на козье молоко, кластер бобовых, миндаль, грецкий орех, палтус, свинину, яичный желток, чеснок. За первые три недели элиминационной диеты похудел на 9 кг. Отеки с ног и лица практически полностью ушли.

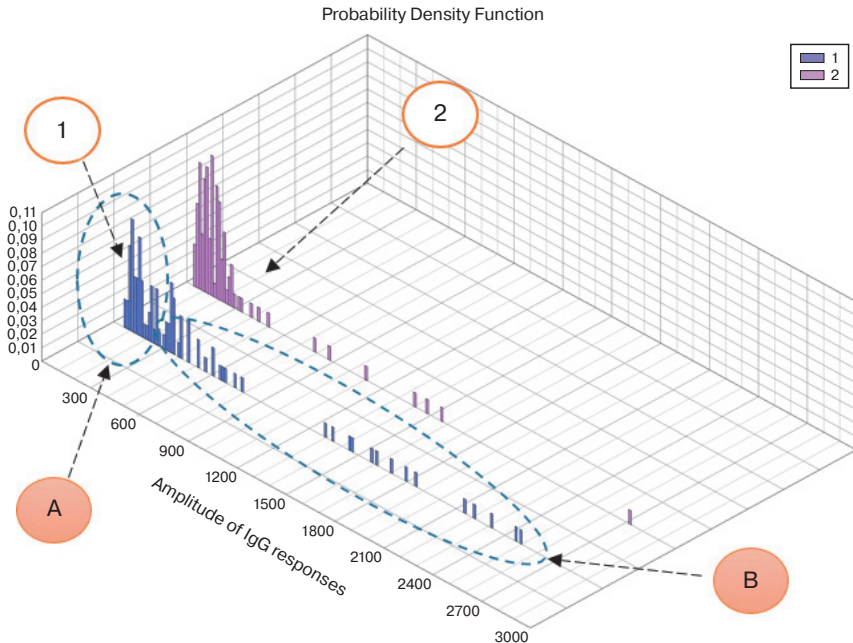


Рис. 4.24. Вид функции плотности распределения вероятности IgG иммунных откликов по шкале измерений до (1) и после (2) элиминационной диеты. (Тест-система US BioTek, США, N = 96 пАГ)

На коррекцию диеты пришел самостоятельно с палочкой. Чувствует себя хорошо, жалоб не предъявляет, вернулся к работе. Пересмотрел свое отношение к здоровью и строит планы на будущее.

При обработке данных теста по стандартной общепринятой методике базовые кластеры — молочные продукты, глютенсодержащие продукты, выявляются вследствие экстремально высоких значений титров, но ряд продуктов, инициирующих аномально высокие реакции (яйца, молоко козье, глютенсодержащая полба и пр.), выпадают из рассмотрения, что может резко снизить эффективность элиминационной диеты.

Эффективность данного тестирования по методике «Иммунохелс™» можно представить диаграммой 4.9, в которой синий сегмент отражает количество идентифицированных продуктов-иммуноантагонистов, инициирующих аномальные реакции (красный список). Красный сегмент — количество продуктов, которые могут быть использованы в рационе тестируемого индивида (зеленый список). Как видно из диаграммы 4.9, при использовании критерия «норма — аномалия» практически 30% тестируемых пАГ должно быть временно исключено из рациона питания пациента для достижения максимального эффекта от элиминационной диеты.

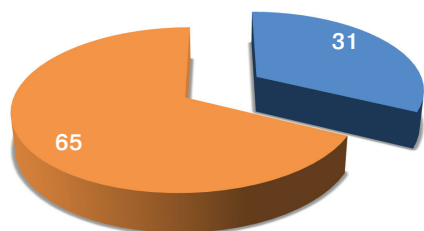


Диаграмма 4.9 Разделение тестируемых пищевых антигенов (пАГ) по результатам теста (табл. 4.8). Индивидуальный критерий «норма — аномалия». (Тест-система US BioTek, США, N = 96 пАГ)

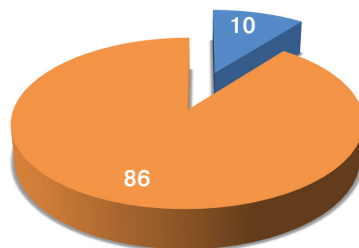


Диаграмма 4.10 Разделение тестируемых пищевых антигенов (пАГ) по результатам теста (табл. 4.8). Общепринятый фиксированный критерий «норма — патология». (Тест-система US BioTek, США, N = 96 пАГ)

При использовании общепринятого фиксированного критерия «норма — патология» в красный список попадают только десять продуктов из тестируемых 96. При этом общее количество обнаруживаемых продуктов-иммуноантагонистов составляет порядка 9,0% от всех тестируемых (диаграмма 4.8, синий сегмент) или порядка 30,0% от всех антигенов, инициирующих аномальные реакции гиперчувствительности Тип III и идентифицируемых по индивидуальному критерию «норма — аномалия» (диаграмма 4.9, синий сегмент). Отметим, что при обработке данных теста классическим способом с фиксированным на половине шкалы измерений значением критерия «норма — патология» из поля зрения полностью выпадают важнейшие кластеры продуктов, инициирующие аномальные реакции иммунной системы и подлежащие элиминации для достижения максимальной эффективности элиминационной диеты.

Пример 6: А. А., 43 года, этнический украинец, врач-офтальмолог

Обратился к программе по совету коллеги после нескольких неудачных попыток лечения у дерматологов и косметологов в связи с розовыми шелушащимися пятнами на большой площади лица и верхней части груди. Возникла проблема, связанная с близким зрительным контактом офтальмолога и пациента. С диагнозом «розацеа» до момента обращения получал советы, состоящие только в наружной терапии кремами и мазями, содержащими ГКС, скорее всего, пожизненной. От назначенного лечения получал кратковременный неполный эффект. Пациент обратил внимание, что первые признаки болезни появились после свадьбы и четко связаны с началом семейной жизни. В «Иммунохелс™» обратился от необъяснимости ситуации и противоречивости прогнозов и советов коллег.

Результат первого теста, который представлен в табл. 4.9, показал, что величина концентрации специфических антител на *candida* находится за пределами шкалы измерений. В красной зоне — пекарские дрожжи, мед,

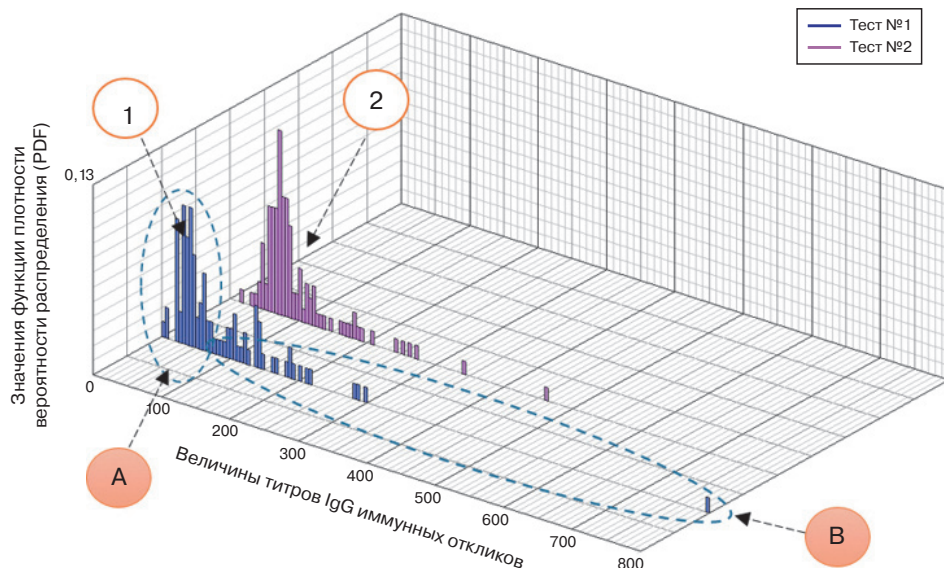


Рис. 4.25. Вид функции плотности распределения вероятности IgG иммунных откликов по шкале измерений до (1) и после (2) элиминационной диеты. (Тест-система «Имунохелс», N = 111 пАГ)

В случае необходимости повторяет противодрожжевой курс один-два раза в год. Исключил продукты, содержащие глютен и танин. Кожу и кишечник самостоятельно поддерживает в состоянии полной ремиссии. Повторный тест, сделанный после четырех месяцев элиминационной диеты, показал динамику падения титров и существенное улучшение «качества» структуры ФПРВ IgG иммунных откликов (рис. 4.25).

Эффективность данного тестирования по методике «Имунохелс™» можно представить диаграммой 4.11, в которой синий сегмент отражает количество

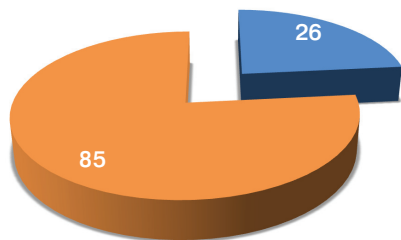


Диаграмма 4.11 Разделение тестируемых пищевых антигенов (пАГ) по результатам теста (табл. 4.9). Индивидуальный критерий «норма — аномалия». (Тест-система «Имунохелс», N = 111 пАГ)

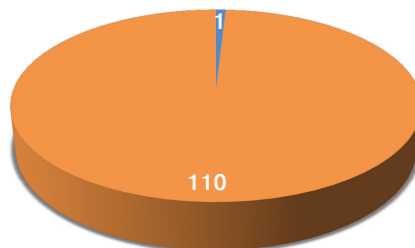


Диаграмма 4.12 Разделение тестируемых пищевых антигенов (пАГ) по результатам теста (табл. 4.9). Общепринятый фиксированный критерий «норма — патология». (Тест-система «Имунохелс», N = 111 пАГ)

идентифицированных продуктов-иммуноантагонистов, инициирующих аномальные реакции (красный список). Красный сегмент — количество продуктов, которые могут быть использованы в рационе тестируемого индивида (зеленый список).

Как видно из диаграммы 4.11, при использовании критерия «норма — аномалия» практически 30 % тестируемых ПАГ должно быть временно исключено из рациона питания пациента для достижения максимального эффекта от элиминационной диеты. При использовании общепринятого фиксированного критерия «норма — патология» в красный список попадает только один продукт из тестируемых 111. При этом общее количество обнаруживаемых продуктов-иммуноантагонистов составляет менее 1,0 % от всех тестируемых (диаграмма 4.12, синий сегмент) или порядка 4,0 % от всех антигенов, инициирующих аномальные реакции гиперчувствительности Тип III и идентифицируемых по индивидуальному критерию «норма — аномалия» (диаграмма 4.11, синий сегмент). Отметим, что при обработке данных теста классическим способом с фиксированным на половине шкалы измерений значением критерия «норма — патология» из поля зрения полностью выпадают важнейшие кластеры продуктов, инициирующие аномальные реакции иммунной системы и подлежащие элиминации для достижения максимальной эффективности элиминационной диеты.

Пример 7: С. Д., 32 года, этническая индианка, программист

Жалуется на хроническую синусную инфекцию, постоянный отек слизистой носа. Постоянное сползание слизи по задней стенке глотки мешает говорить. Последние несколько месяцев почти полностью отсутствует носовое дыхание. Отмечает быструю заметную прибавку веса, уверена, что без особых перемен в питании. Ухудшение состояния интуитивно связывает с моментом переезда в США. Настаивает на том, что готовит дома сама из тех же продуктов те же блюда, что и всегда. Правда, работая в американском коллективе, старается меньше использовать слишком пахучие национальные индийские приправы и специи. ИМТ 32,4, язык обложен белым налетом, лицо пастозное. Живот вздут, кишечник болезненный при пальпации. Перенесла около года назад лазерную абляцию слизистой оболочки носа. По результатам посевов отделяемого из носа прошла несколько курсов антибиотиков. Глюкокортикостероидные (ГКС) мази и спреи перестали помогать, от приема ГКС внутрь воздерживается. При подробном опросе вспоминает, что в течение последнего года стул в основном неоформленный и жидковатый, сменяется периодическими трехдневными запорами. Раньше страдала только редкими запорами. Обследовалась у аллерголога. Со слов пациентки, тесты на специфические IgE положительны на несколько видов плесневых грибов и антигены домашних клещей. Получала один сезон аллерген-специфическую иммунотерапию без существенного

невысокие, реакция на глиадин не определяется. По результатам тестирования также можно предположить, что тростниковый сахар мог стать скрытой причиной прогрессирования хронической дрожжевой инфекции и перехода в IgG-опосредованный иммунологический конфликт. На родине, в Индии, пациентка привыкла использовать пальмовый сахар, традиционный для ее штата.

С учетом высокой мотивации пациентке была назначена индивидуальная элиминационная диета одновременно с четырехнедельным противодрожжевым курсом. Через четыре недели после относительно тяжелого периода вымирания дрожжей (*yeast-die-off-syndrome*) отмечала значительное улучшение самочувствия. После противодрожжевого курса на фоне отмены молочных продуктов постепенно ушел отек слизистых и начало восстанавливаться носовое дыхание. Произошел спонтанный дренаж носовых пазух. На протяжении нескольких дней в дренажном положении из носа отходили большие количества отделяемого с творожистыми хлопьями и длинными слепками в виде белых нитей. На повторное тестирование через три месяца пациентка не явилась. Появилась только через три года после серьезного рецидива.

Со слов больной, воодушевленная успехами, она долго соблюдала установленные после окончания противодрожжевой программы ограничения. Довольно долго хорошо себя чувствовала: вернулась в прежний вес, испытала прилив энергии, начала посещать спортивный зал и ходить каждый день по часу пешком. Семейный врач отметил улучшение показателей липидного спектра крови. Но потом вернулась к привычному рациону: сначала к сухофруктам в небольших количествах, потом к вину и шоколаду. Из-за занятости в период учебы жила на перекусах. Пыталась заменять сахар кленовым сиропом и медом, но не удержалась без обычных готовых десертов и выпечки на типичном для местной культуры тростниковом сахаре.

К моменту повторного обращения чувствует зависимость от сахара, страдает головными болями и сильнейшей тягой к сладостям при отмене. Однако все остальные продукты красного списка полностью исключила и не нарушала этих ограничений с самого начала ни разу. Сейчас понимает, что самостоятельно с ситуацией не справляется и пришла за повторной программой под профессиональным контролем. Для уточнения картины был сделан повторный тест (табл. 4.11).

Установлена выраженная негативная динамика титров антител на дрожжевой «кластер брожения» и глютеиновые кластеры. Можно сделать вывод о том, что антигенная нагрузка, связанная с продуктами дрожжевого кластера, увеличилась, о чем также свидетельствуют выявленные перекрестные реакции с грибами и АГ глютеина. Отмечается рост титров на дрожжи пекарские, дрожжи пивные, грибы, а также глютеин пшеничный, глиадин, пшеницу, спельту (типичные перекрестные аллергены). Обращает на себя внимание и рост титров на АГ основных для американской пищевой культуры промышленных источников

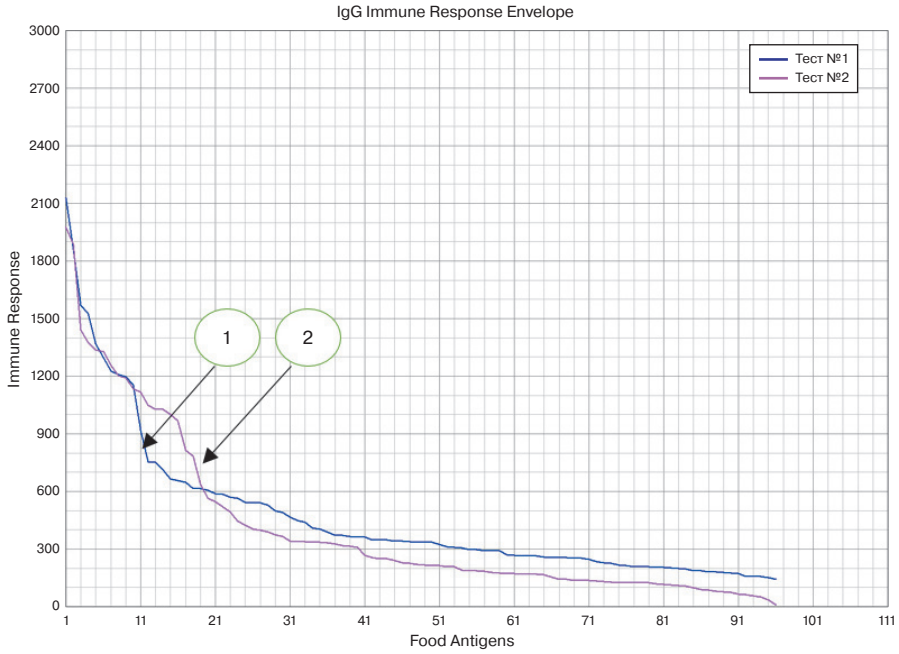


Рис. 4.26. Огибающие ранжированных рядов IgG иммунных откликов до (1) и после (2) ЭД. (Тест-система US BioTek, США, N = 96 пАГ)

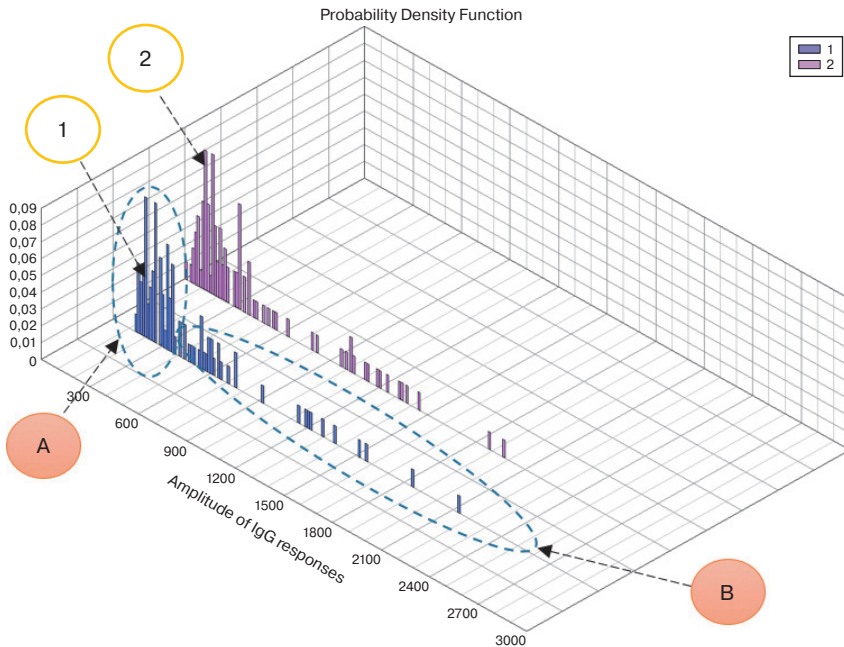


Рис. 4.27. Вид функции плотности распределения вероятности IgG иммунных откликов по шкале измерений до (1) и после (2) элиминационной диеты. (Тест-система US BioTek, США, N = 96 пАГ)



Фото 4.9



Фото 4.10

в отношении одного продукта — тростникового сахара свело всю программу к минимальным результатам. На основании данных повторного теста пациентка начала заново противодрожжевой курс по описанному ранее протоколу под постоянным дистанционным контролем. За 7–8 недель удалось снова получить ожидаемый клинический результат.

Фотографии пациентки до (фото 4.9) и после элиминационной диеты (фото 4.10) представлены выше.

Эффективность тестирования по методике «Иммунохелс™» можно представить диаграммой 4.13, в которой синий сегмент отражает количество идентифицированных продуктов-иммуноантагонистов, инициирующих аномальные реакции (красный список). Красный сегмент — количество продуктов, которые могут быть использованы в рационе тестируемого индивида (зеленый список). Как видно из диаграммы 4.13, при использовании критерия «норма — аномалия» практически 26% тестируемых ПАГ должно быть временно исключено

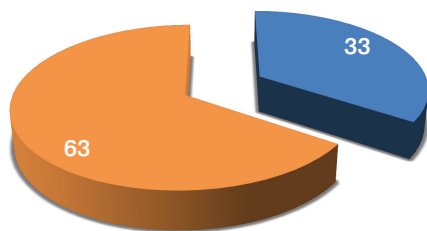


Диаграмма 4.13. Разделение тестируемых пищевых антигенов (ПАГ) по результатам теста (табл. 4.10). Индивидуальный критерий «норма — аномалия». (Тест-система US BioTek, N = 96 ПАГ)

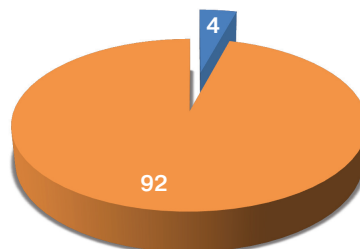


Диаграмма 4.14. Разделение тестируемых пищевых антигенов (ПАГ) по результатам теста (табл. 4.11). Общепринятый фиксированный критерий «норма — патология». (Тест-система US BioTek, N = 96 ПАГ)

из рациона питания пациента для достижения максимального эффекта от элиминационной диеты.

При использовании общепринятого фиксированного критерия «норма — патология» в красный список попали бы только четыре продукта из тестируемых 96. При этом общее количество обнаруживаемых продуктов-иммуноантагонистов составляет менее 3,0 % от всех тестируемых (диаграмма 4.14, синий сегмент) или около 12,0 % от всех антигенов, инициирующих аномальные реакции гиперчувствительности Тип III и идентифицируемых по индивидуальному критерию «норма — аномалия» (диаграмма 4.13, синий сегмент). Отметим, что при обработке данных теста классическим способом с фиксированным на половине шкалы измерений значением критерия «норма — патология» результат тестирования имеет только четыре аномальных титра и из поля зрения полностью выпадают важнейшие кластеры продуктов, инициирующие аномальные реакции иммунной системы и подлежащие элиминации. В этом случае ожидаемый результат и от первого, и от второй программы мог выглядеть для пациентки так же, как и все бесконечные ранние попытки.

Из всего вышеописанного видно, что ИФА как высокотехнологичный лабораторный инструмент при современном высоком качестве и физически корректном применении не только смог поднять на качественно новый уровень клиническую диагностику практически во всех областях медицины, но и способен стать основой для перехода к персонализированной эффективной отвечающей требованиям времени диетологии.

Литература к главе 4

1. Кондаков С. Э., Прокопцева О. С., Розенштейн М. Ю., Розенштейн А. З., Черевко Н. А. Использование нового формата пробоподготовки в виде сухих пятен крови для измерения концентрации специфических IgG методом ИФА // Вопросы питания, 2016, т. 85, № 2, с. 236.
2. Lin Y. Q., Khetarpal R., Zhang Y., Song H., Li S. S. Combination of ELISA and dried blood spot technique For the quantification of large molecules using exenatide as a model // J. Pharmacol. Toxicol. Methods, 2011, V. 64, N. 2, P. 124–128.
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, т. 9 (18), № 2, с. 150–153.
4. Розенштейн М. Ю., Розенштейн А. З., Кондаков С. Э., Черевко Н. А. Методологический подход к созданию персонализированной элиминационной диеты при пищевой непереносимости, обусловленной иммунопатологическими реакциями III типа // Бюллетень сиб. мед., 2015, т. 14, № 4, с. 60–67.

5. Розенштейн А. З., Розенштейн М. Ю., Кондаков С. Э., Черевко Н. А. Диагностика пищевой гиперчувствительности, опосредованной иммунопатологическими реакциями III типа // Российский иммунологический журнал, 2015, т. 9 (18), № 2, с. 150–153.
6. Розенштейн М. Ю., Розенштейн А. З., Кондаков С. Э., Черевко Н. А. Динамика специфических IgG к пищевым антигенам, как персонифицированный маркер состояния иммунной системы человека // Российский иммунологический журнал, 2015, т. 9 (18), № 2, с. 153–155.
7. Ногаллер А. М., Гушин И. С., Мазо В. К., Гмошинский И. В. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов. — М.: Медицина, 2008.
8. Roitt I. Essential Immunology. — Wiley-Blackwell, 2006.
9. De Trish Blascak. The Rotation Diet: A New Way Of Eating To Promote And Sustain Good Health And Proper Weight. — Author House, 2009.
10. Егоров А. М., Осипов А. П., Дзантиев Б. Б., Гаврилова Е. М. Теория и практика иммуноферментного анализа. — М.: Высшая школа, 1991.

ГЛАВА 5

ИММУНОДИЕТОЛОГИЯ. НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. НАРУШЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ПИЩЕВЫМ АНТИГЕНАМ КАК ТРИГГЕР РАЗВИТИЯ РЯДА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

§ 1. Введение

По современным представлениям, иммунологическая толерантность к пищевым антигенам (пАГ) является активным процессом, который формируется с первых дней жизни и обеспечивается балансом между врожденной и адаптивной иммунной системой кишечника с участием TLR2 и TLR4 на дендритных клетках, энтероцитах и лимфоцитах кишечника, sIgA, муцина, клеток ILC2, ILC3, Treg, Th17, с цитокиновым балансом: TGF β , IL10, IL35, IL6, IL17, IL22, метаболитов витаминов А и Д, неразрывно связанных с микробиотой кишечника [1–3]. При этом взаимоотношения с микробиотой определяют не только эффективность процессов пищеварения в производстве короткоцепочечных жирных кислот, но и основную молекулярно-генетическую регуляцию иммунной системы в поддержание антигенного постоянства «своего» [2, 4]. Регуляция механизмов иммунологической толерантности к разнообразию пАГ поддерживается процессами трансцитоза, обеспечивая поступление информации об антигенах в кровоток и лимфоток (см. главу 2).



Проблемы, связанные с бурным ростом неинфекционных хронических заболеваний (НХЗ) или болезней цивилизации, например ожирения, можно объяснить именно феноменом динамического нарушения/изменения *иммунологической толерантности* к антигенному разнообразию пищевой среды. Этот феномен обусловлен процессами глобализации, общедоступностью практически любых пищевых продуктов нерегионального происхождения, их многокомпонентностью, а также изменениями в технологиях производства, обработки и хранения продуктов питания. Если спектр локальных инфекционных антигенов для человека (бактерии, простейшие, грибы и вирусы) относительно стабилен во времени, то спектр пАГ существенно (качественно и количественно) изменился за короткий срок последнего столетия (см. главу 1).

Как известно, механизмы поддержания иммунологического постоянства «своего» заложены генетически и осуществляются посредством контроля иммунной системой (ИС) главных свойств любого антигена — его антигенности (чужеродности), иммуногенности и критической массы. Все эти основные свойства в полной мере присущи пАГ. Механизмы ИС в обеспечение антигенного постоянства включают связывание и элиминацию антигенов посредством эффекторных механизмов, таких как активация фагоцитоза, образование специфических IgG- и IgE-антител, медиаторов клеток в реакциях гиперчувствительности немедленного и замедленного типов (ГНТ и ГЗТ), циркулирующих иммунных комплексов, сенсibilизированных иммунокомпетентных клеток, специфических клеточных механизмов АТ-зависимой цитотоксичности, секреторной и несекреторной цитотоксичности, клеток иммунологической памяти.

Вероятные эффекторные реакции иммунной системы на пАГ могут запускаться по любому из перечисленных путей и являться предикторами воспалительных процессов в организме. Адаптивный специфический иммунный ответ, направленный на элиминацию пищевых АГ-иммуноантагонистов — пАГ(i), связан с временной или длительной, полной или частичной отменой *иммунологической толерантности* (ИТ) к подобным пАГ и последующим возникновением патологических реакций на продукты питания (*adverse reactions to food*).

Как известно, специфические иммуноглобулины класса G (сIgG) играют важную роль в гуморальном контроле поддержания и иммунологической толерантности к пАГ (см. главы 2–3). Именно по этой причине специфические антитела IgG используются в качестве маркера иммунологического теста ELISA IgG, наиболее часто применяемого в мировой исследовательской и клинической практике (см. главы 3–4) [5]. Все исследовательские работы в области медицины, диетологии и в исследовательской практике, основанные на использовании в иммунологическом тесте ELISA суммарных изотипов IgG или одного из субклассов IgG—IgG4, можно условно разделить на три направления:

- **первое направление** связано с выявлением пищевых антигенов-иммуноантагонистов — ПАГ(i), инициирующих аномальные реакции иммунной системы у людей с симптомами уже существующего определенного заболевания с последующим их исключением из рациона питания и наблюдением за состоянием человека после элиминационной диеты (ЭД) [6]. Наиболее известны работы по исследованию влияния ЭД, построенной по IgG- или IgG4-маркерам, на состояние пациентов с симптомами раздраженного кишечника (*Irritable Bowel Syndrome*) [7–13], болезни Крона [14–16], метаболического синдрома и ожирения [17–21], мигрени [22, 23], аллергического ринита [24], расстройствами аутистического спектра (*attention deficit disorders*) [25], психики (*mental health*) [26] и т. д. Среднестатистическая эффективность применения ЭД, построенных на основании теста ELISA IgG (т. е. по IgG-маркеру), для лечения разных НХЗ составляет не менее 80 %, по данным работы [27];
- **второе направление** связано с выявлением корреляций между повышенными титрами специфических IgG (сIgG) к определенным ПАГ и симптомами заболеваний. К работам в этом направлении можно отнести исследования зависимости морбидного ожирения и гастроинтестинальных симптомов от концентрации сIgG [28, 29], связи высокого уровня сIgG и депрессивных расстройств [30], супрессии сIgG иммунного ответа на молочные протеины и депрессии [31], связи высокого уровня сIgG к ряду ПАГ и воспалительных процессов у молодых людей с ожирением [32] и т. д. Обнаружено существование зависимости высоких титров сIgG4 к глиадину у детей с гиперчувствительностью к пшенице и гастроинтестинальными заболеваниями [33]. Показано, что IgG-опосредованная гиперчувствительность к ряду ПАГ может являться триггером метаболического синдрома [34–38], а также развития анемии и гипотериоза [39];
- **третье направление (популяционные исследования)** связано с изучением статистических закономерностей распределения величин концентраций специфических сIgG к ряду ПАГ, характерных для определенной популяции. Это направление будет более подробно рассмотрено в § 4 настоящей главы.

На основании многочисленных исследований последних лет можно сделать вывод о том, что повышенный уровень специфических сIgG к ряду ПАГ может быть связан со следующими неинфекционными персистирующими хроническими заболеваниями (НХЗ): *хроническая мигрень, изменение массы тела, проблемы с кожей, аутоиммунные заболевания, фибромиалгия, мигрень, синдром раздраженного кишечника (СРК), расстройство работы ЖКТ, ревматизм и артрит, одышка, астма, депрессия, раздражительность, диабет II типа, гипертония,*



метаболический синдром, гипотиреоз, хронический ринит, экзема, прыщи, опухшие веки, расстройства мочеиспускания, болезнь Крона, а также проблемы с сердцем и кровообращением.

Необходимо отметить, что природа и многочисленные аспекты подобной связи недостаточно изучены и являются предметом дискуссий. Но нет никаких сомнений в существовании самого феномена.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что идентификация пАГ(i), являющихся триггером аномальных иммунных реакций, на основе корректно проведенного теста ELISA IgG и последующее исключение выявленных пАГ(i) из рациона тестируемого субъекта могут служить инструментом немедикаментозного лечения подобных заболеваний. Тем самым в руки врачей попадает современный инструмент, позволяющий реализовать на новом уровне одно из высказываний Гиппократата: «Пусть пища будет вашим лекарством».

В отношении работ, представленных в первом направлении, по созданию ЭД на основе теста ELISA IgG можно сказать следующее: подавляющее большинство из них сделаны некорректно, т.к., во-первых, использовался традиционный подход к обработке данных по *зональной* модели с фиксированными артефактными референтными интервалами, а во-вторых, исследовалась связь не кластеров интолерантности пАГ, объединенных гомологическим сродством (гл. 4), а отдельных пАГ из непредставительных выборок пАГ. По мнению авторов, критика самих результатов и выводов, основанных на подобном тестировании, имеет под собой достаточно веские основания. Тем не менее использование даже некорректно составленных ЭД в большинстве случаев приводило к частичному снятию избыточной антигенной нагрузки с иммунной системы пациентов и позитивным результатам в лечении НХЗ.

Что касается работ второго направления, связанных с поиском корреляций между величинами концентраций специфических IgG к ряду пАГ и симптомом конкретного НХЗ для выборок субъектов с определенными хроническими заболеваниями, то подобные работы интересны, но малоинформативны, поскольку исследуется связь величин амплитуд одиночных иммунных откликов с симптомами НХЗ от всех без исключения тестируемых пАГ, но не от пАГ(i), индуцирующих аномальные иммунные реакции.

В предыдущих главах была рассмотрена методика выявления и идентификации аномальных реакций гиперчувствительности Тип III на основе многокомпонентного теста (ELISA IgG)_n, введен персонализированный критерий «*норма — аномалия*», а также предложены базовые принципы конструирования персонализированных ЭД для пациентов с различными уровнями гиперчувствительности Тип III к представительной выборке пАГ. При этом идентификация индивидуальных пАГ(i) производилась на основе критерия «*норма — аномалия*».

В настоящей главе приведены результаты исследований корреляций между частотой встречаемости гиперчувствительности Тип III и кластерами различных ПАГ(i) для выборок пациентов с симптомами метаболических нарушений (ожирение), расстройством аутического спектра, анемией и гипотиреозом. По введенной нами условной классификации эти исследования относятся ко *второму направлению*. В качестве базового инструмента исследований применялся многокомпонентный тест (ELISA IgG)_n со статистической обработкой данных теста по методике «Иммунохелс™», описанной в главах 3–4.

§2. Исследование влияния ПАГ–иммуноантагонистов на развитие метаболических нарушений

2.1. Метаболический синдром. Современное состояние проблемы

Метаболический синдром (МС) — феномен, традиционно представленный инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением и дислипидемией, является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. В запуске МС основная роль отводится нарушению пищевого поведения, которое выражается, с одной стороны, *пищевой дезадаптацией*, вызванной современной культурой питания, в основе развития которой лежит принцип «пища — наркотик», а с другой стороны, генетически детерминированными процессами иммунологического контроля пищеварения у человека, которые не успевают за изменяющимся пищевым поведением. Это приводит к срыву иммунологической толерантности к привычным пищевым продуктам и формированию гиперчувствительности к традиционной пище.

В основе патогенеза МС лежит развитие иммунопатологических процессов с участием иммунокомплексных, цитотоксических реакций и сенсибилизированных иммунокомпетентных клеток. Метаболический синдром — это комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно ассоциированных с сахарным диабетом (СД) II типа, и сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся факторами риска. В основе МС лежат инсулинорезистентность (ИР) и ожирение. В апреле 2005 года IDF определила единые критерии определения МС. К ним относится центральное абдоминальное ожирение (объем талии для представителей европеоидной расы более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин) в сочетании с двумя из следующих четырех факторов: артериальная гипертензия, повышение концентрации триглицеридов, снижение ЛПВП в сыворотке крови, повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак или ранее диагностируемый СД II типа. Главными факторами наличия метаболического синдрома на данный момент считаются ожирение и феномен

инсулинорезистентности [49, 50]. Ожирение — хроническое, воспалительное, гетерогенное, прогрессирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани. Наибольшее значение придают именно абдоминальному, а точнее, висцеральному ожирению. Установлено, что висцеральная жировая ткань обладает эндокринной и паракринной активностью. Адипоциты висцеральной жировой клетчатки обладают повышенной чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов и низкой — к антилиполитическому действию инсулина. Они секретируют свободные жирные кислоты (СЖК), которые препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом, нарушают передачу сигнала от рецептора в клетки, что приводит к ГИ и потенцирует ИР [40, 41]. Инсулинорезистентность (ИР) — снижение чувствительности тканей-мишеней к инсулину, приводящее к уменьшению инсулинозависимой утилизации глюкозы органами (печенью, мышцами). Согласно современным представлениям различают три типа ИР в зависимости от уровня нарушений.

Нарушения могут локализоваться на пререцепторном, рецепторном и пострецепторном уровне. Нарушение на пререцепторном уровне может характеризоваться синтезом инсулина с измененным аминокислотным составом, нарушением превращения проинсулина в инсулин, подавлением распада инсулина, нарушением фазности секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Дефект, локализованный на рецепторном уровне, может приводить к синтезу рецепторов с измененной структурой и, соответственно, к снижению прочности связи гормон — рецептор или снижению тирозинкиназной активности β -субъединиц рецепторов.

Нарушение на пострецепторном уровне приводит к нарушению сигнального каскада инсулинового рецептора, повреждению на уровне транспортеров глюкозы, блокаде синтеза гликогена, блокаде гликолиза, активации печеночного глюконеогенеза, стимуляции гликогенолиза. Многочисленные исследования свидетельствуют, что основные дефекты, приводящие к ИР, локализованы в основном на пострецепторном уровне. В результате формирования ИР блокируются инсулиновые рецепторы, экзогенные углеводы и жиры депонируются жировой тканью, липолитические процессы замедляются. Ожирение прогрессирует, и замыкается порочный круг, приводя к развитию МС.

Одним из наиболее проблемных аспектов метаболического синдрома является понимание клеточных механизмов, которые связывают метаболические нарушения с патофизиологическими процессами. Жировая ткань является гетерогенной структурой, представленной совокупностью адипоцитов, стромальных преадипоцитов, иммунных клеток и эндотелиоцитов. Жировая ткань способна быстро и динамично реагировать на изменения в питании через гиперплазию ткани и гипертрофию адипоцитов. При ожирении наблюдаются увеличение количества адипоцитов и их гипертрофия с последующим

снижением кровоснабжения жировой ткани и развитием в ней гипоксии. Гипоксия в жировой ткани может служить пусковым механизмом, приводящим к развитию воспаления, сопровождающегося инфильтрацией макрофагами и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [42–44].

Активация провоспалительных метаболических путей в адипоцитах ослабляется при накоплении триацилглицеролов и увеличивает высвобождение свободных жирных кислот, избыток которых вызывает инсулинорезистентность в мышцах и печени. Таким образом, хроническое воспаление, по-видимому, является клинически важным изменением, развивающимся в жировой ткани, когда наступает ожирение [42, 43].

Воспалительный процесс решающим образом сказывается на метаболической и секреторной функции жировой ткани и играет ведущую роль в развитии патологических процессов, сопровождающих ожирение. Морфологической основой воспаления жировой ткани при ожирении является инфильтрация последней иммунокомпетентными клетками, что позволяет рассматривать ее не только как эндокринный орган, но и как орган иммунной системы [41].

В последнее десятилетие традиционный взгляд на жировую ткань существенно изменился. Раньше полагали, что основная роль жировой ткани заключается в отложении про запас энергии в форме триглицеридов и ее дальнейшем выделении в виде свободных жирных кислот [40]. В 1994 году было совершено открытие лептина, которое доказало, что жировая ткань участвует в регуляции энергетического баланса. Это повлекло предположение, что жировая ткань может являться сложным гормонально-активным органом. С 1994 года накопилось большое количество данных об адипоцитах и цитокинах, которые они секретируют, и в 2012 году жировая ткань была провозглашена отдельным эндокринным органом [40, 45]. Двумя основными адипоцитокинами, синтезируемыми адипоцитами и обладающими важнейшими регуляторными функциями, являются лептин и адипонектин. Лептин — гормон белой жировой ткани. Лептин связывается с рецепторами в гипоталамусе, вызывает снижение аппетита, уменьшение потребления пищи и повышение использования жиров в энергетическом обмене. Адипоциты секретируют лептин в количестве, пропорциональном массе жировой ткани. В крови лептин циркулирует как в свободном, так и в связанном с белком состоянии. В гипоталамусе он связывается со специфическими рецепторами, контролируя энергетический обмен [40, 46]. Гипоталамус играет важную роль в реализации эффектов лептина на массу тела через взаимодействие с нейропептидом Y и другими нейропептидами, контролирующими потребление пищи. Лептин контролирует пищевое поведение, способствуя снижению потребления пищи через стимуляцию активности симпатической нервной системы. Лептин также может снижать потребление энергии, увеличивая ее расход. Это может осуществляться путем уменьшения синтеза

гормонов щитовидной железы и теплообразования. Мобилизация энергетических ресурсов происходит за счет повышенной продукции глюкокортикоидов [46, 47]. Продукция лептина возрастает под действием TNF α и других провоспалительных цитокинов, инсулина и эстрогенов. Есть мнение, что развитие метаболических, гормональных нарушений, инсулинорезистентности и, как следствие, ожирения приводит к развитию лептинорезистентности. Тем самым, несмотря на достаточно высокие концентрации лептина в сыворотке крови, эффект лептина минимален. Существует мнение, что люди с очень редким генетическим дефектом, связанным с отсутствием лептина, имеют повышенный аппетит и страдают ожирением. У них выявлены выраженная гиперлипидемия, гиперинсулинемия, резистентность к инсулину, нейроэндокринные и иммунные нарушения [46, 47].

В ряде исследований показано, что адипонектин (*гормон, который синтезируется и секретируется белой жировой тканью, преимущественно адипоцитами висцеральной области, находится в достаточном количестве в крови — около 0,01% общего белка плазмы; его секреция стимулируется инсулином*) уменьшает инсулинорезистентность, стимулируя фосфорилирование тирозина рецептора инсулина, снижает поступление свободных жирных кислот в печень и стимулирует их окисление путем активации протеинкиназы, способствуя сокращению продукции глюкозы печенью, а также синтезу триглицеридов. В мышечной ткани адипонектин стимулирует, подобно лептину, окисление СЖК, уменьшает интрамиоцеллюлярные накопления липидов и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину [48]. Также нельзя не упомянуть о роли двух цитокинов: интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей — альфа (ФНО- α /TNF α). Интерлейкин-6 играет важное значение в развитии воспаления в жировой ткани и инсулинорезистентности. Предполагают, что при метаболическом синдроме наблюдается повышенная секреция адипоцитами IL-6. Он является многофункциональным цитокином. В крови наблюдается концентрация IL-6, более 1/3 которой обеспечивается адипоцитами [49]. Показано, что прямо пропорционально увеличению массы жировой ткани в периферической крови увеличивается концентрация IL-6. Биологическая роль IL-6 в первую очередь заключается в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка Т-клеток, созревание В-клеток, синтез С-реактивного белка в печени, усиление гемопоэза). Также IL-6 оказывает большое влияние на метаболизм жировой ткани. Он снижает активность липопротеиновой липазы и влияет на поглощение СЖК адипоцитами, а также оказывает тормозящее влияние на адипогенез и способствует снижению секреции адипонектина [40, 49].

Фактор некроза опухолей — альфа (TNF α), рецепторы которого экспрессируются на поверхности адипоцитов, тесно связан с IL-6 и принимает участие

в развитии метаболических нарушений. $\text{TNF}\alpha$ — это высокоактивный цитокин, осуществляющий эффекты через растворимые рецепторы $\text{TNF}\alpha$ ФНО- α типа I и II, а также мембранные рецепторы. В жировой ткани $\text{TNF}\alpha$ ФНО- α влияет на дифференцировку адипоцитов, оказывая тормозящее влияние на экспрессию транскрипционных факторов, вовлеченных в адипо- и липогенез. Предполагают, что $\text{TNF}\alpha$ ФНО- α влияет на апоптоз пре- и адипоцитов. Преимущественно в жировой ткани $\text{TNF}\alpha$ имеет большое значение в развитии инсулинорезистентности. Под его влиянием снижается активность тирозинкиназы инсулинового рецептора, усиливается фосфорилирование серина субстрата инсулинового рецептора I, уменьшается экспрессия ГЛЮТ-4 в жировой и мышечной ткани. Через активацию гормоночувствительной липазы он стимулирует липолиз в адипоцитах, а также тормозит активность липопротеиновой липазы. $\text{TNF}\alpha$ изменяет экспрессию ряда секретлируемых адипоцитами факторов, таких как адипонектин и IL-6. В печени он подавляет экспрессию генов, участвующих в метаболизме и поглощении глюкозы, окислении жирных кислот [48]. Биологические эффекты $\text{TNF}\alpha$ зависят от его концентрации: в низких физиологических концентрациях он действует как пара- и аутокринный регулятор иммуновоспалительной реакции, в средних — оказывает пирогенный эффект и является важным фактором в развитии кахексии; высокие же концентрации $\text{TNF}\alpha$ способствуют колебаниям артериального давления и нарушению инсулиноопосредованного захвата глюкозы клетками мышечной ткани и гепатоцитами [40, 50]. Совместно с $\text{TNF}\alpha$ IL-6 в избыточном количестве усугубляет инсулинорезистентность за счет подавления синтеза одной из субъединиц инсулинового рецептора, тем самым играя ключевую роль в развитии метаболических нарушений [40, 49].

Обобщая все вышесказанное, необходимо отметить, что цитокины, наряду с гормонами, играют ключевую роль в развитии хронического субклинического воспаления в жировой ткани и способствуют развитию инсулинорезистентности.

2.1.1. Метаболические нарушения как следствие воспаления на территории GALT

Учитывая сложный состав современных пищевых продуктов (красители, стабилизаторы, подсластители, вкусовые добавки, генные изменения продуктов), можно предположить, что проблемы метаболического синдрома связаны с процессами иммунологического воспаления, с агрессивной высокодозовой пищевой антигенной нагрузкой, нарушением процессов иммунорегуляции при пищеварении и отменой иммунологической толерантности на территории пищеварения — GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue / ассоциированная лимфоидная ткань мукозального иммунитета, располагающаяся от пищевода до толстого кишечника и проксимальных и дистальных отделов уrogenитального тракта).

GALT, являясь одним из основных компартаментов мукозальной иммунной системы ЖКТ, определяет взаимосвязь пищевых антигенов и индивидуальных иммуно-биохимических особенностей организма. В качестве ведущего начального звена патогенеза МС может рассматриваться первичная (генетически детерминированная или частично детерминированная) или вторичная (связанная с процессами апоптоза энтероцитов и иммунологического воспаления) ферментативная недостаточность пищеварительной системы. Причиной вторичной ферментативной недостаточности может быть чрезмерная однообразная пищевая нагрузка.

Избыточное количество недостаточно гидролизированных пищевых АГ может быть презентировано энтероцитами кишечника на рецепторах CD1 иммунокомпетентным Т-лимфоцитам (Т $\gamma\delta$ и CD8+ $\alpha\alpha$). Второй путь для избыточного количества недостаточно гидролизированных пищевых АГ — посредством транцитоза попасть в подслизистый слой кишечника, где запускаются реакции адаптивного иммунитета. Происходит связывание пАГ с рецепторами на иммунокомпетентных клетках (дендритные, макрофаги, нейтрофилы) и со специфическими иммуноглобулинами с конечной целью активации механизмов, направленных на элиминацию данных антигенов. Вероятно, избыточное поступление пАГ или поступление пАГ с измененными свойствами (глава 2) приводит к нарушению функционального состояния GALT при участии Трег, Т $\gamma\delta$ - и НКТ-лимфоцитов, изменению баланса цитокинов и нарушает регуляцию процессов толерантности.

Таким образом, иммунологическая стадия воспаления с изменением толерантности на конкретную группу перекрестных пищевых антигенов (пАГ) является результатом длительно формирующихся иммунорегуляторных нарушений на территории GALT. Формирование нарушений, которые развиваются с участием гуморальных механизмов по Th2- и Th17-типу, происходит медленно (исключением являются дети с признаками врожденной или незрелой системы пищеварительных ферментов, дети с атопическим воспалением). Гуморальные механизмы сопровождаются активацией специфических иммуноглобулинов IgG1, IgG2, IgG3, активацией системы комплемента и запуском опосредованной иммуноглобулинами антителозависимой цитотоксичности (нейтрофилов, макрофагов, натуральных киллеров, цитотоксических лимфоцитов). Субкласс IgG4 не активирует систему комплемента (глава 2). В результате происходит преобладание провоспалительных цитокинов над противовоспалительными и нарушаются процессы жирового и углеводного обмена.

Патофизиологическая стадия иммунного воспаления представлена активными иммунопатологическими реакциями III типа (гиперчувствительность Тип III). Реакции III типа традиционно являются частью защитных реакций иммунной системы, которые поддерживают элиминацию антигена любого

происхождения в составе иммунных комплексов со специфическими антителами субклассов IgG. В ситуации, когда некоторое критическое количество пищевых антигенов попадает в кровь постоянно, концентрация образующихся циркулирующих и фиксированных иммунных комплексов может достигать уровня, при котором физиологические системы выведения не справляются с избыточной антигенной нагрузкой. В результате возникает хроническая рециркуляция средне- и низкомолекулярных иммунных комплексов, которые фиксируются посредством специфических рецепторов Fc γ R к IgG на клетках тканей-мишеней, активируя механизмы АТ-зависимой клеточной цитотоксичности. Первоначально формирующиеся локальные воспалительные процессы на территории кишечника далее становятся потенциальной причиной возникновения ряда системных хронических иммунокомплексных реакций.

Таким образом, оценка гиперчувствительности к пАГ как триггера последовательных реакций системного воспаления необходима для персонификации патогенеза МС совместно с оценкой аутоантигенами второго и третьего порядка, активностью цитокинов жировой ткани.

Эффективным методом снятия избыточной антигенной пищевой нагрузки являются диагностика «агрессивных» пищевых продуктов (группы продуктов) и обоснование элиминационной диеты в составе комплексной терапии, предполагающей индивидуальное исключение ряда *продуктов-иммуноантагонистов* из рациона пациента на сроки, соответствующие естественному снижению иммунологической сенсibilизации [51, 52].

2.1.2. Метаболический синдром и микробиота кишечника

В последние годы большой интерес исследователей вызывают микроорганизмы различных биотопов человеческого организма, и в частности кишечника, в контексте развития нарушений углеводного и липидного обмена. Нельзя забывать, что микробиота кишечника играет большую роль в конечных этапах метаболизма холестерина и желчных кислот. Превращение холестерина в невсасываемый в толстой кишке стерин копростанол происходит при участии бактерий кишечника. Бактерии кишечника также способны осуществлять глубокий гидролиз молекулы холестерина. В результате анаэробной деятельности микроорганизмов толстой кишки образуются летучие жирные кислоты (уксусная, пропионовая, масляная, изомасляная), которые являются важнейшими регуляторами водного, электролитного и кислотно-щелочного балансов, а также углеводного, липидного метаболизма в печени и других тканях. При этом создается «порочный круг»: нарушение разнообразия микробиоты кишечника → нарушение барьерной проницаемости → накопление эндотоксинов → нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот → нарушение функции печени → нарушение обмена липидов → нарушение структуры печени (жировая

инфильтрация, фиброз) → нарушение обмена липидов → поддержание и усугубление нарушенного кишечного дисбиоза.

В последние годы доказано, что формирование МС сопровождается изменением не только количественного, но и качественного состава кишечной микробиоты. Например, есть данные о том, что у лиц с избыточным весом отмечается снижение численности популяции *Bacteroides* на фоне увеличения популяции *Firmicutes* [53, 40]. Были также проведены эксперименты, доказывающие, что не только ожирение может влиять на микробиту кишечника, но собственно метаболические нарушения и ожирение способна вызвать сама микробиота кишечника [54, 55]. Иммунометаболизм как современное понятие в регуляции метаболических нарушений связан с активностью и количеством известной *akkermansia muciniphila* в формировании инсулинорезистентности и ожирения. Подводя итог по имеющимся данным, мы должны отметить, что микробиота кишечника играет важную роль в развитии метаболических нарушений и собственно ожирения и требует дальнейшего изучения. Таким образом, представленные выше данные еще раз подчеркивают актуальность выбранной темы исследования для решения важных научно-практических задач, понимания эндокринологических, иммунологических механизмов, которые лежат в основе метаболического синдрома. Они носят принципиальный характер для решения вопроса диагностики и лечения в связи с увеличением частоты развития МС в мире.

Обзор состояния проблемы с МС требует пересмотра устоявшихся взглядов на динамическое состояние иммунологической толерантности к пищевым антигенам с признанием участия иммунной системы в процессах пищеварения, переоценки феномена пищевой дезадаптации в регуляции липидного и углеводного обмена. Необходимо также принять во внимание роль жировой ткани как органа самостоятельной продукции острофазных цитокинов, которые участвуют в системном иммунологическом воспалении. Становится принципиально важным дополнение патогенеза МС иммунологическими механизмами персонализированной пищевой дезадаптации.

2.2. Цель исследования

Исходя из вышеизложенного, целью научного исследования, включающего в себя применение многокомпонентного теста (ELISA IgG)_n и компьютерной программы «Иммунохелс™ ИТ», были исследование особенностей взаимодействия представительной выборки пАГ с селективными выборками пациентов с нормальным ИМТ (<25) и повышенным ИМТ (>27) и оценка частоты встречаемости различных кластеров пАГ(i) как предикторов иммунологического воспаления у выборок пациентов с существенно различным ИМТ (ИМТ — индекс

массы тела). Основные результаты скрининга двух репрезентативных выборок тестируемых индивидуумов опубликованы в работах [34–38].

2.3. Дизайн исследования

2.3.1. Селективные выборки пациентов для скрининга

Для проведения скрининга были подобраны две группы пациентов.

1. Группа № 1. Пациенты с нормальным ИМТ:
 - женщины 20–50 лет, $18,5 < \text{ИМТ} < 25$ ($\kappa_1 = 17$);
 - мужчины 20–50 лет, $18,5 < \text{ИМТ} < 25$ ($\kappa_2 = 12$).
2. Группа № 2. Пациенты с повышенным ИМТ:
 - женщины 20–55 лет, $\text{ИМТ} > 27$ ($\kappa_3 = 31$);
 - мужчины 20–60 лет, $\text{ИМТ} > 27$ ($\kappa_4 = 25$);(κ — число тестируемых пациентов в конкретной выборке).

У пациентов с $\text{ИМТ} > 29,9$ окружность талии составляла >94 см у мужчин и >80 см у женщин. Основным критерием подбора пациентов было отсутствие в анамнезе заболеваний следующего типа: желудочно-кишечного тракта, диагностированных по медицинским стандартам (клинические, биохимические, ИФА-маркеры, основные онкомаркеры, заключения эндоскопического исследования желудка, копроовоскопия, кал на скрытую кровь). Пациенты на момент исследования не состояли на диспансерном клиническом учете по причинам хронических инфекционных и паразитарных заболеваний. При представлении результатов деление групп происходило только по критерию ИМТ. Все пациенты подписывали информированное согласие, заполняли анкету, проходили взвешивание, сдавали кровь. Клиническим материалом служила венозная кровь обследованных пациентов с разным индексом массы тела (ИМТ). Расширенный анализ крови проводился с использованием гематологического анализатора НЕМОЛУХ. Определение холестерина, триглицеридов, ЛПВП, глюкозы, АЛТ, АсАТ проводилось с помощью биохимического анализатора Ascend 200 и диагностических наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием анализатора Stat Fax и наборов «Вектор-Бест» определяли ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ТТГ, Т3 свободный, инсулин, индекс инсулинорезистентности.

Для оценки полученных данных, их сравнения и выявления корреляции между параметрами был использован статистический пакет программ Statistica, версия 6.1. Проверку выборки на нормальность осуществляли с помощью критерия Шапиро—Уилка, так как объем выборки был недостаточно велик для использования критерия Колмогорова—Смирнова. Полученные данные были представлены в виде медианы (M_e) и интерквартильного размаха ($P_{25}-P_{75}$), т. к. показатели не распределены по нормальному закону. Для оценки существования значимых различий между показателями контрольной и исследуемой

групп использовались критерии Манна—Уитни, корреляционный коэффициент Спирмана и критерий Фишера (двусторонний) [58, 59].

2.3.2. Инструментарий исследования

В качестве инструмента скрининга был использован иммуносорбентный ферментный анализ (ИФА) на сывороточные иммуноглобулины класса G (IgG). В дальнейшем для обозначения подобного теста мы будем пользоваться международной аббревиатурой (ELISA IgG)_n, $1 \leq n \leq N$, где N — число тестируемых пищевых антигенов (пАГ). Маркером теста являлась концентрация специфических иммуноглобулинов G — (сIgG). Для идентификации индивидуальных кластеров пАГ(i) и вычисления относительного «веса» кластеров пАГ(i) использовалась адаптированная к целям исследования методология «Иммунохелс™». В качестве тест-системы с набором пАГ для проведения теста была апробирована сертифицированная в РФ для диагностики пищевой непереносимости расширенная тест-система компании Biomerica (www.biomerica.com, США) и аналогичные по составу антигенов исследовательские тест-системы. Для используемого в скрининге теста (ELISA IgG)_n, как инструмента диагностики иммунных реакций «антиген — антитело» (пАГ-сIgG), были характерны следующие оценки:

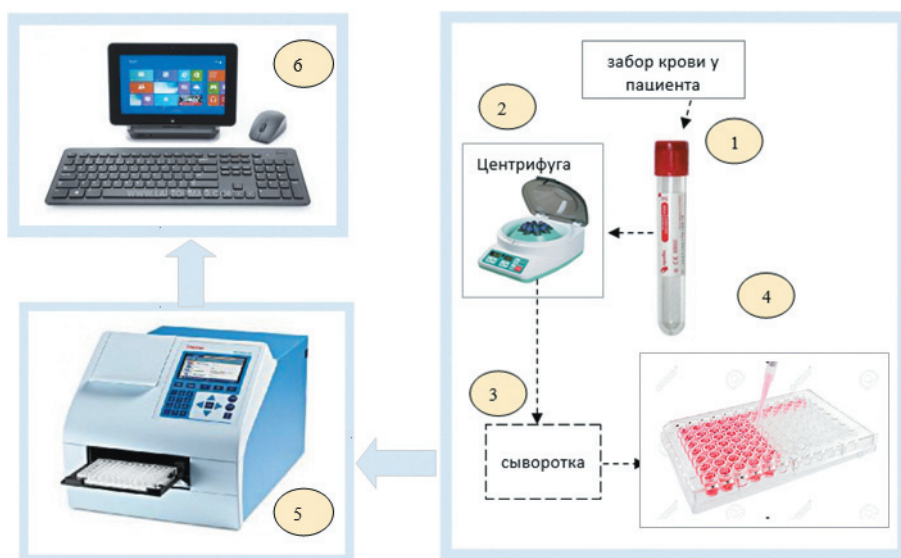


Рис. 5.1. Схема проведения теста (ELISA IgG)_n: 1 — забор крови у пациента; 2 — центрифуга для получения сыворотки (3) из венозной крови; 4 — тест-система (ТС) с абсорбированными 111 пАГ; 5 — спектрофотометр; 6 — данные об оптических плотностях (ОП) после спектрофотометра вводятся в ЭВМ, где производятся первоначальная обработка цифрового файла, построение калибровочных кривых с последующей статистической обработкой данных по специальным алгоритмам

- чувствительность* 10^{-9} – 10^{-12} моль (вплоть до 10–21 моль в образце);
- специфичность* — порядка 100 % (IgG);
- относительная погрешность измерения единичного значения величины концентрации Сп(cIgG) мкг/мл — порядка 3,0–5,0 %.

Для обработки данных теста (ELISA IgG)n была использована компьютерная интерактивная программа «Иммунохелс™ ИТ», разработанная компанией ООО «Иммунохелс Рус» (РФ) (www.immunohealth.ru).

2.4. Результаты исследования

Для выяснения роли IgG-опосредованной гиперчувствительности (ГЧ) к пАГ в развитии метаболических нарушений и обоснования иммуно-биохимических механизмов развития МС была произведена количественная и качественная оценка эндокринологических, иммунологических и биохимических показателей всех участников скрининга. Конечной целью проведенных исследований было нахождение корреляций между IgG-опосредованной ГЧ и метаболическими нарушениями.

2.4.1. Оценка эндокринных показателей у волонтеров исследуемой и контрольной групп

Из табл. 5.1 видно, что концентрация инсулина в сыворотке крови у волонтеров из исследуемой группы оказалась статистически значимо выше, чем у волонтеров из контрольной группы.

Можно предположить, что причины повышения концентрации инсулина в исследуемой группе объясняются тем, что Р-клетки поджелудочной железы увеличивают синтез и секрецию инсулина, чтобы компенсировать нарушение чувствительности к нему и сохранить нормальную толерантность к глюкозе. Отсутствие значимых различий между концентрациями ТТГ и Т3 свободного

Таблица 5.1. Содержание эндокринных показателей у женщин и мужчин в исследуемой и контрольной группах

Показатель	Референтные значения	Женщины, контрольная группа (n = 17)	Женщины, исследуемая группа (n = 31)	Мужчины, контрольная группа (n = 12)	Мужчины, исследуемая группа (n = 25)
		Ме (P25–P75)	Ме (P25–P75)	Ме (P25–P75)	Ме (P25–P75)
ТТГ (мЕд/л)	0,4–4,0	1,7(1,2–2,7)	1,8(1,0–4,6)	4,5(1,5–4,9)	1,9(1,2–4,0)
Т3-своб. (пмоль/л)	2,6–5,7	2,7(2,5–3,0)	2,7(2,0–3,0)	1,6(1,0–2,7)	3,1(2,6–4,0)
Инсулин (мкЕд/мл)	2,7–10,4	5,5(4,1–8,9)	6,7(5,2–15,3)*	5,1(3,9–6,7)	9,5(6,1–16,8)**

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — по сравнению с контрольной группой.

в исследуемой и контрольной группах, вероятнее всего, обусловлено начальными этапами развития метаболических нарушений, так как 90 % пациентов не имели клинических подтвержденных диагнозов на момент обследования.

2.4.2. Оценка иммунологических показателей у волонтеров исследуемой и контрольной групп

Были получены следующие данные по уровню оценки цитокинов иммунного ответа. Из табл. 5.2 видно, что общее количество лейкоцитов и концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови в исследуемой группе оказались достоверно выше, чем в контрольной группе.

Повышение количества лейкоцитов и ИЛ-6 в исследуемой группе может быть обусловлено двумя факторами:

- наличием субклинического системного воспаления, которое с высокой долей вероятности является пусковым и поддерживающим фактором в развитии метаболических нарушений [60–62];
- нарушением регуляции продукции провоспалительных медиаторов и их преобладанием над противовоспалительными вследствие увеличения массы жировой ткани [63, 64].

Статистически значимое повышение ИЛ-10 у волонтеров женского пола из исследуемой группы может быть обусловлено тем, что на начальных этапах развития МС нарушается регуляция провоспалительных и противовоспалительных медиаторов. Можно предположить, что повышение ИЛ-10 в данном исследовании у женщин отражает преобладание Th2 гуморального иммунного ответа в гомеостазе исследованных и связано с более выраженной корреляцией гормональных изменений, чем в группе мужской популяции [62, 64, 65].

Таблица 5.2. Содержание иммунологических показателей у женщин и мужчин в исследуемой и контрольной группах

Показатель	Референтные значения	Женщины, контрольная группа (n = 17)	Женщины, исследуемая группа (n = 31)	Мужчины, контрольная группа (n = 12)	Мужчины, исследуемая группа (n = 25)
		Me (P25–P75)	Me (P25–P75)	Me (P25–P75)	Me (P25–P75)
ОКЛ (Г/л)	4–8	5,6(5,2–7,2)	6,4(5,5–8,9)*	5,6(5,3–5,9)	6,1(5,5–9,2)*
ИЛ-6 (пг/мл)	0–10	0,6(0,2–1,4)	2,1(0,8–3,4)**	0,9(0,2–2,1)	2,0(1,3–3,1)*
ИЛ-10 (пг/мл)	0–20	2,5(0,7–4,9)	5,3(1,7–7,8)*	4,0(1,0–5,4)	3,1(1,3–6,6)
ИЛ-4 (пг/мл)	0–10	0,7(0,0–1,3)	0,9(0,4–1,5)	0,8(0,7–1,2)	0,4(0,0–1,2)

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ — по сравнению с контрольной группой.

2.4.3. Оценка биохимических показателей у волонтеров исследуемой и контрольной групп

Из табл. 5.3 видно, что в исследуемой группе волонтеров мужского и женского пола наблюдается статистически значимое повышение глюкозы, триглицеридов, ЛПНП, АЛТ и статистически значимое снижение концентрации ЛПВП по сравнению с контрольной группой. У волонтеров женского пола исследуемой группы, помимо этого, наблюдается достоверное повышение концентрации холестерина в сыворотке крови. Также у волонтеров исследуемой группы имеются

Таблица 5.3. Содержание биохимических показателей у женщин и мужчин в исследуемой и контрольной группах

Показатель	Референтные значения	Женщины, контрольная группа (n = 17)	Женщины, исследуемая группа (n = 31)	Мужчины, контрольная группа (n = 12)	Мужчины, исследуемая группа (n = 25)
		Me (P25–P75)	Me (P25–P75)	Me (P25–P75)	Me (P25–P75)
Глюкоза (ммоль/л)	3,5–6,1	4,3 (4,1–4,8)	5,3 (4,7–5,7)*	4,8 (4,5–5,4)	5,2 (4,9–5,5)*
Холестерин (ммоль/л)	< 5,2	4,4 (4,1–5,0)	5,4 (5,0–5,9)**	4,8 (4,7–5,2)	5,4 (4,7–6,1)
Триглицериды (ммоль/л)	< 1,71	0,7 (0,5–1,1)	1,2 (0,9–1,6)**	0,9 (0,6–1,1)	1,7 (1,3–2,6)**
ЛПВП (ммоль/л)	Жен: 1,0–2,1 Муж: 0,9–1,8	1,7 (1,6–2,1)	1,3 (1,2–1,7)**	1,4 (1,3–1,6)	1,1 (1,0–1,2)**
ЛПНП (ммоль/л)	< 3,5	2,9 (2,1–3,1)	3,5 (3,1–4,1)**	3,0 (2,8–3,5)	3,6 (3,1–4,4)*
Индекс атерогенности	< 3,0	1,5 (1,2–2,1)	3,0 (2,1–3,6)**	2,5 (2,1–2,8)	3,7 (3,1–4,6)**
АСТ (Е/л)	Жен: < 31 Муж: < 38	18 (16–21)	20 (17–24)	23 (17–28)	25 (20–41)
АЛТ (Е/л)	Жен: < 31 Муж: < 40	13 (10–15)	21 (15–32)**	19 (14–27)	33 (21–48)**
Креатинин (мкмоль/л)	Жен: 53–106 Муж: 71–115	72 (68–76)	69 (65–85)	78 (70–87)	84 (74–94)
Индекс инсулино-резистентности	< 2,7	1,1 (0,8–1,8)	1,6 (1,1–3,7)*	1,1 (0,9–1,3)	2,2 (1,3–3,7)**

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — по сравнению с контрольной группой.

статистически значимые повышения значений индекса атерогенности и индекса инсулинорезистентности.

Полученные результаты согласуются с современными литературными данными и отражают наличие метаболических нарушений в исследуемой группе [49, 50].

2.4.4. Оценка частоты встречаемости IgG-опосредованной гиперчувствительности в наборе пАГ

IgG-опосредованная гиперчувствительность к пАГ отражается в экспериментально обнаруженных повышенных значениях концентраций сIgG в выделенных кластерах пАГ(i). Из рис. 5.2 и 5.3 видно, что частота встречаемости иммунологически опосредованной ГЧ бродильных продуктов, яичного белка и желтка, бобовых продуктов примерно одинакова. Частота встречаемости ГЧ пасленовых и зерновых выше в исследуемой группе примерно в 1,5 и 2 раза соответственно. При этом наибольшие отличия наблюдаются в группе (кластере) молочных продуктов.

Частота встречаемости ГЧ молочных продуктов в исследуемой группе — 43% против 0% в контрольной группе. Из рис. 5.4 и 5.5 следует, что частота встречаемости ГЧ сои, глютена и казеина гораздо выше в исследуемой группе, чем в контрольной с нормальным ИМТ.

Причина гиперчувствительности к антигенам соевых продуктов может быть в том, что в современном мире соевый белок стал встречаться гораздо чаще и носит повсеместный характер употребления в продуктах питания, заменяя даже белки животного происхождения, заполняя рацион современного человека. При этом интересным является сам факт содержания фитоэстрогенов в составе соевого белка и их влияния на метаболические изменения. ГЧ к глютену, лежащая в основе непереносимости ряда наиболее употребляемых зерновых продуктов, является актуальной проблемой современного мира.

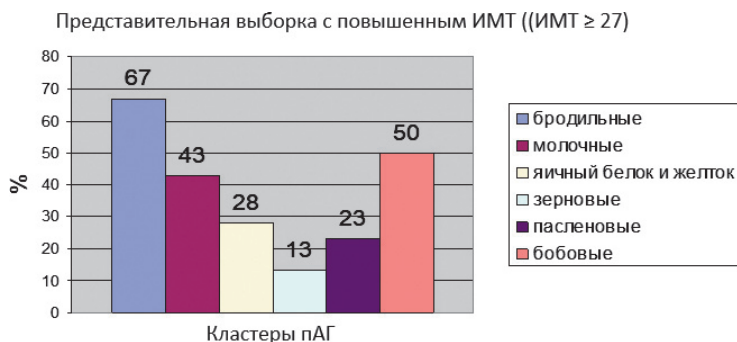


Рис. 5.2. Доля (%) пациентов в представительной выборке с повышенным ИМТ (ИМТ ≥ 27), обладающих IgG-опосредованной гиперчувствительностью к различным группам пАГ(i)

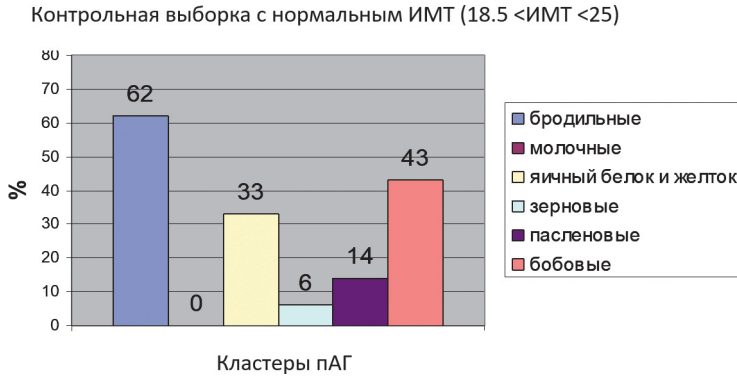


Рис. 5.3. Доля (%) пациентов в контрольной выборке с нормальным ИМТ ($18,5 < \text{ИМТ} < 25$), обладающих IgG-опосредованной гиперчувствительностью к различным группам пАГ(i)

С одной стороны, ГЧ к глютену во многом обусловлена генетикой, с другой — вторичной недостаточностью ферментов в результате повышенного употребления глютеносодержащих продуктов [66, 67]. ГЧ к молочным продуктам, в частности к молоку, с высокой вероятностью может быть связана с несбалансированным составом молока, в котором содержится большое количество белков (казеин, альфа- и бета-лактоглобулины, иммуноглобулины). Казеин составляет 75–85% от всех белков молока, является сложным белком, который замедляет усвоение других нутриентов и очень тяжело расщепляется пищеварительными ферментами в ЖКТ. Во многом благодаря избытку казеина 30% населения Земли обладает ГЧ к молочным продуктам [67].

Обобщая все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что основными причинами ГЧ является, с одной стороны, пищевая дезадаптация, вызванная современной культурой питания (в основе развития которой лежит принцип «пища — наркотик»), а с другой стороны, генетически детерминированные

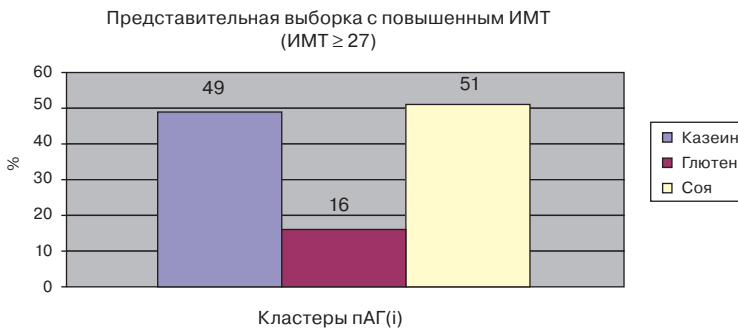


Рис. 5.4. Доля (%) пациентов в представительной выборке с повышенным ИМТ ($\text{ИМТ} \geq 27$), обладающих IgG-опосредованной гиперчувствительностью к различным группам пАГ(i)

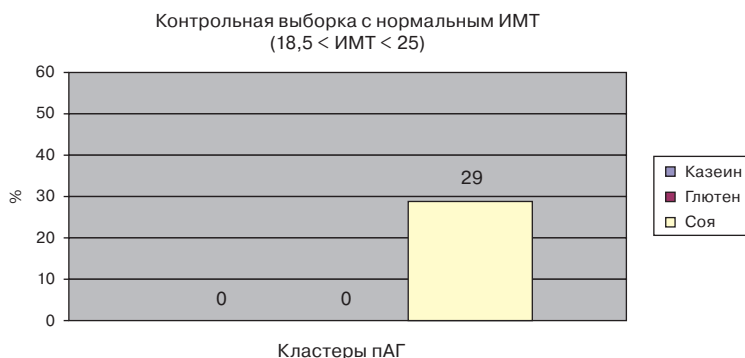


Рис. 5.5. Доля (%) пациентов в контрольной выборке с нормальным ИМТ (18,5 < ИМТ < 25), обладающих IgG-опосредованной гиперчувствительностью к различным группам пАГ

процессы иммунологического контроля пищеварения у человека, которые не успевают за изменяющимся пищевым поведением. Это приводит к частичной или полной отмене иммунологической толерантности к ряду пАГ, попавшим в кровоток из ЖКТ, и формированию различных типов ГЧ. При этом иммунологический конфликт с пАГ(и) протекает с участием цитотоксических, иммунокомплексных реакций, а также сенсibilизированных иммунокомпетентных клеток.

2.4.5. Оценка зависимости исходов от факторов риска

Чтобы определить роль IgG-опосредованной гиперчувствительности в развитии метаболического синдрома, необходимо найти связь между пищевой сенсibilизацией и развитием метаболических нарушений.

Таблица 5.4. Шанс развития атерогенных изменений в зависимости от наличия ГЧ к казеину

	Фактор риска есть (ПН казеина)	Фактора риска нет (ПН казеина)
Исход есть (атерогенные изменения, ИА > 3)	18 человек	9 человек
Исхода нет (атерогенные изменения, ИА < 3)	4 человека	21 человек
Шанс найти фактор риска в основной группе		2,000
Шанс найти фактор риска в контрольной группе		0,190
Отношение шансов (OR)		10,500
Стандартная ошибка отношения шансов (S)		0,681
Нижняя граница 95% ДИ (CI)		2,762
Верхняя граница 95% ДИ (CI)		39,921

Из табл. 5.4 следует, что существует связь между ГЧ к казеину и развитием атерогенных изменений. Шанс развития атерогенных изменений у людей с ГЧ к казеину в 10,5 выше, чем в контрольной группе. Это обуславливается тем, что формирование ГЧ происходит с участием цитотоксических, иммунокомплексных реакций и сенсibilизированных иммунокомпетентных клеток, т.е. с развитием системного воспаления. Как уже говорилось ранее, развитие воспаления сочетается с нарушением регуляции продукции провоспалительных медиаторов, которые влияют на процессы липолиза и липогенеза, приводя к атерогенным изменениям [40, 44, 68].

В табл. 5.5–5.6 можно проследить наличие связи между лейкоцитозом и дрожжевой сенсibilизацией. Шанс развития лейкоцитоза у людей с ГЧ к пекарским дрожжам в 10 раз выше. Также в табл. 5.6 видна связь между дрожжевой сенсibilизацией и развитием процессов инсулинорезистентности, а также

Таблица 5.5. Развитие инсулинорезистентности в зависимости от наличия ГЧ к пекарским дрожжам

	Исход есть (инсулинорезистентность, Homa-IR > 2,7)	Исход нет (инсулинорезистентность, Homa-IR < 2,7)
Фактор риска есть (ПН пек. дрожжей)	9 человек	26 человек
Фактора риска нет (ПН пек. дрожжей)	0 человек	18 человек
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,02056	p < 0,05

Таблица 5.6. Шанс развития лейкоцитоза в зависимости от наличия ГЧ к пекарским дрожжам

	Фактор риска есть (ПН пек. дрожжей)	Фактора риска нет (ПН пек. дрожжей)
Исход есть (инсулинорезистентность, Homa-IR > 2,7)	10 человек	20 человек
Исхода нет (инсулинорезистентность, Homa-IR < 2,7)	1 человек	20 человек
Шанс найти фактор риска в основной группе		0,500
Шанс найти фактор риска в контрольной группе		0,050
Отношение шансов (OR)		10,000
Стандартная ошибка отношения шансов (S)		1,095
Нижняя граница 95% ДИ (CI)		1,168
Верхняя граница 95% ДИ (CI)		85,598

связь между гиперчувствительностью, сопровождающейся системным воспалением, и метаболическими нарушениями [61, 62].

Основываясь на вышесказанном, с высокой долей вероятности можно предположить, что в запуске МС основная роль отводится нарушению пищевого поведения, которое выражается, с одной стороны, пищевой дезадаптацией, вызванной современной культурой питания (в основе развития которой лежит принцип «пища — наркотик»), а с другой стороны, генетически детерминированными процессами иммунологического контроля пищеварения у человека, которые не успевают за изменяющимся пищевым поведением.

2.4.6. Выводы

На основании исследований влияния идентифицированных на основе теста (ELISA IgG)n кластеров пищевых АГ-иммуноанатагонистов — пАГ(i) на развитие метаболических нарушений можно сделать следующие выводы.

- Установлено статистически значимое повышение сывороточных показателей: холестерина, триглицеридов, ЛПНП, индекса атерогенности, интерлейкина-6, глюкозы, АЛТ, инсулина, индекса инсулинорезистентности, в группе субъектов с повышенным индексом массы тела (ИМТ).
- Выявлена роль иммунологического воспаления, опосредованного пАГ(i) в патогенезе метаболического синдрома, как пускового и поддерживающего факторов в развитии метаболических нарушений.
- При использовании подхода «Иммунохелс™» для определения частоты встречаемости нарушений иммунологической толерантности (ИТ) к репрезентативной выборке из 111 пАГ у обследованных субъектов с ИМТ > 27 и с 18,5 < ИМТ < 25 наибольшие отличия выявлены для кластеров пАГ(i), соответствующих группе продуктов, содержащих:
 - белки коровьего молока — 43 % / 0 %,
 - растительные белки зерновых продуктов — 13 % / 6 %,
 - пАГ(i) продуктов семейства пасленовых — 23 % / 14 %.
- Наибольшая частота встречаемости нарушений ИТ обнаружена у субъектов с повышенным ИМТ по сравнению с обследованными с нормальным ИМТ на пАГ(i): казеина — 49 % / 0 %, сои — 51 % / 29 %, глютена — 16 % / 0 %.
- Установлена статистически достоверная связь между гиперчувствительностью к пАГ(i) казеина, риском развития атерогенных изменений (индекс атерогенности > 3), $OR = 10,5$ (2,8; 39,9) и повышением концентрации острофазного провоспалительного цитокина ИЛ-6 ($p < 0,05$).
- При анализе данных диагностированной гиперчувствительности к пекарским дрожжам была обнаружена статистически достоверная связь с развитием инсулинорезистентности ($F = 0,02056$, $p < 0,05$). При этом у обследованных с повышенным ИМТ и с дрожжевой

гиперчувствительностью шанс развития лейкоцитоза оказался в 10 раз выше $OR = 10,0 (1,2; 85,6)$ по сравнению с субъектами с нормальным ИМТ. Полученные результаты позволяют рассматривать IgG-опосредованную гиперчувствительность к дрожжам как реальный предиктор развития диабета II типа и связанного с ним ожирения (повышенный ИМТ).

Результаты исследования показывают наличие статистически достоверной связи между отменой ИТ к определенным группам пАГ(i), лабораторными показателями воспаления и развитием метаболических нарушений.

2.5. Сравнение результатов скрининга, проведенного на основе традиционного подхода к обработке данных многокомпонентного теста (ELISA IgG)n и подхода «Иммунохелс™»

Результаты исследований, полученные на основании тестирования многокомпонентным тестом (ELISA IgG)n двух выборок субъектов с различным ИМТ, графически представлены на рис. 5.2–5.5. Эти результаты были получены с использованием подхода «Иммунохелс™» к обработке результатов теста (ELISA IgG)n, который подробно изложен в главе 3. Было интересно попробовать получить

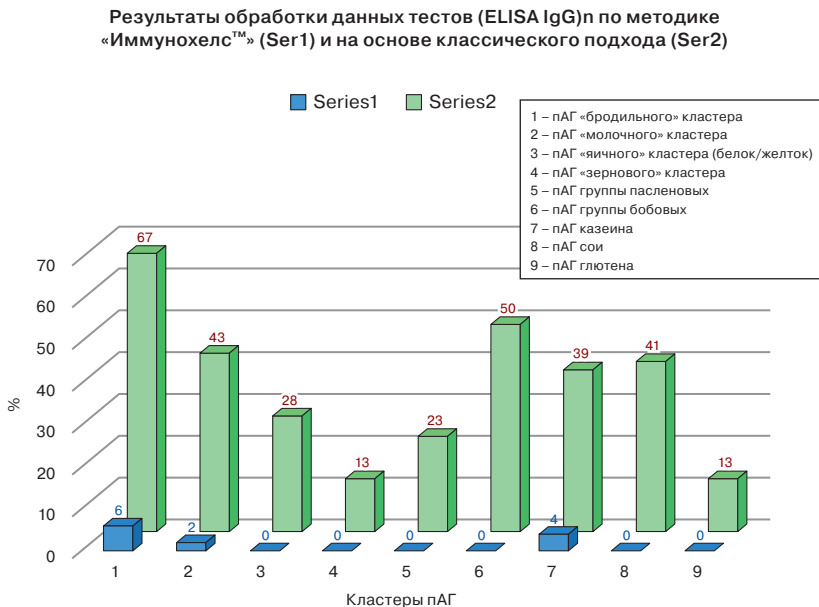


Рис. 5.6. Доля (%) пациентов в представительной выборке с повышенным ИМТ ($ИМТ \geq 27$), обладающих гиперчувствительностью (по IgG-маркеру) к различным группам пАГ. Series1 — обработка данных теста на основе подхода «Иммунохелс™»; Series2 — обработка данных теста на основе общепринятого подхода

результаты, основанные на тех же самых данных тестирования, но с использованием традиционного подхода к обработке результатов теста с искусственно введенными референсными интервалами и предлагаемыми нами критериями «норма — аномалия».

Сделанный перерасчет привел к результатам, количественно существенно отличным от результатов, полученных на основе подхода «Иммунохелс™». Так, например, при скрининге выборки субъектов с повышенным ИМТ аномально высокий уровень IgG-опосредованной гиперчувствительности был обнаружен только у трех кластеров пАГ(i) из девяти (рис. 5.6, Series2). При этом доля пациентов с повышенной гиперчувствительностью почти на порядок меньше, чем при обработке данных по методике «Иммунохелс™».

При обработке данных скрининга для субъектов с нормальным ИМТ наблюдалась схожая картина: повышенная IgG-опосредованная гиперчувствительность была обнаружена только у трех кластеров пАГ(i) из девяти (рис. 5.7, Series2). При этом доля пациентов с повышенной гиперчувствительностью была также почти на порядок меньше, чем при обработке данных по методике «Иммунохелс™».

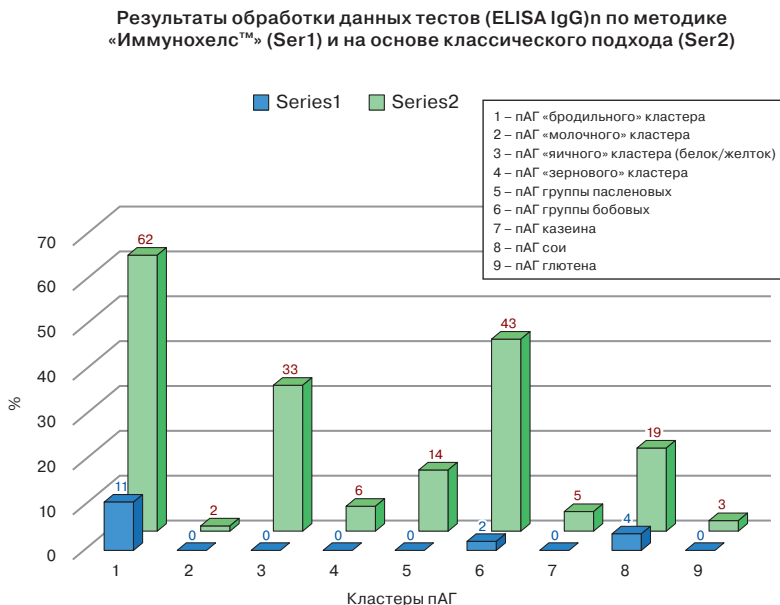


Рис. 5.7. Доля (%) пациентов в представительной выборке с «нормальным» ИМТ ($18,5 \leq \text{ИМТ} \leq 25,0$), обладающих специфической гиперчувствительностью (по IgG-маркеру) к различным группам пАГ. Series1 — обработка данных теста на основе подхода «Иммунохелс™» (программа «Иммунохелс ИТ»), Series2 — обработка данных теста на основе общепринятого подхода

Результаты проведенного сравнительного анализа результатов скрининга, полученных с использованием двух принципиально разных подходов к методике обработки данных теста (ELISA IgG)n, показали, что подход «Иммунохелс™» имеет на порядок большую чувствительность по сравнению с традиционным и может быть рекомендован к использованию в клинической и исследовательской практике при работе с многокомпонентным тестом (ELISA IgG)n.

§ 3. Особенности нарушений пищевой толерантности у детей с расстройством аутического спектра

3.1. Введение

По данным мировой статистики, с 2012 года каждому 68-му ребенку диагностируется аутизм [69, 70]. В настоящее время развитие аутизма у детей связывают с эпигенетическими и иммунологическими теориями. Многие гены, ассоциированные с развитием расстройств аутического спектра (РАС), участвуют в регуляции иммунной системы, клеточного и гуморального иммунитета. В ряде публикаций отмечено, что у пациентов с РАС выявляется дисбаланс в синтезе про- и противовоспалительных цитокинов, активности В-лимфоцитов и Th2-фенотипа иммунного ответа [71, 72]. Показано, что обострение во время беременности аллергических и аутоиммунных заболеваний повышает риск развития аутизма у новорожденного [70, 71]. У 40–60 % детей с РАС диагностируется IgE-опосредованная сенсибилизация к пыльцевым и пищевым антигенам [73, 74]. В 2016 г. опубликованы сообщения о роли пищевых АГ (пАГ) в единой инициации патологических процессов мозга и кишечника. У пациентов с психическими расстройствами и шизофренией диагностирована IgG-опосредованная гиперчувствительность к АГ белка глютена злаковых продуктов [75, 76]. Имеются отдельные научные ссылки на аналогичную ситуацию у детей с РАС. Употребление злаков, свободных от глютена, становится модным во всем мире независимо от причин заболеваний. Известно, что формирование у человека толерантности к пищевым антигенам начинается с момента рождения и поддерживается в течение жизни в динамическом состоянии. С одной стороны, этот процесс генетически детерминирован в части пищеварительных ферментов, с другой — отражает динамические взаимосвязанные процессы пищеварения в тонком и толстом кишечнике: транзитоза пАГ, опосредованного sIgA, IgG, IgM, функциональной активности и численности микробиома в биопленке, цитокиновой регуляции адаптивного клеточного иммунитета Treg, Th17, Th2, Th1-лимфоцитов. Толерантность к пАГ связана с современным изменением разнообразия качественного состава (эпитопами) поступающих пищевых продуктов. Выполняя свое основное предназначение — «поддержание

антигенного постоянства своего», в том числе и по отношению к ПАГ, иммунная система использует отлаженные эффекторные механизмы: синтез специфических IgG, sIgA, IgE, нейтрализацию АГ с образованием иммунных комплексов, разрушение АГ с активацией фагоцитоза, цитотоксичности (АТ-зависимой, секреторной, несекреторной), специфических клеточных механизмов ГЗТ.

3.2. Цель работы

Целью проведенного исследования было получение экспериментальных данных, позволяющих оценить особенности клинико-иммунологических взаимосвязей: IgG-опосредованной гиперчувствительности к пищевым антигенам, цитокинового профиля и параметров воспаления — с тяжестью клинических проявлений у детей с диагностированными расстройствами аутистического спектра (РАС).

3.3. Дизайн исследования

Исследуемым материалом являлась венозная кровь, собранная из локтевой вены в условиях «натощак» у детей в возрасте 7 ± 2 лет. Дети с диагнозом РАС — 48 человек, контрольной группы — 20 человек. Критериями включения в контрольную группу были: отсутствие признаков РАС и иных психических состояний, нормальный индекс массы тела, соответствующий возрастной норме, отсутствие аллергических, аутоиммунных наследственных или приобретенных заболеваний, заболеваний ЖКТ. Родители обследованных детей подписывали информированные согласия для прохождения лабораторных исследований и заполнения теста АТЕС (*Autism Treatment Evaluation Checklist*). Для оценки анализа крови использовался гематологический анализатор MINDRAY. Определение С-реактивного белка и общего белка в сыворотке крови проводилось с помощью биохимического анализатора Accent 200 и диагностических наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск). Оценка специфической IgG-опосредованной гиперчувствительности (ГЧ) к 111 тестируемым ПАГ, распределенным по родственным кластерам, проводилась на основе многокомпонентного теста (ELISA IgG)n с использованием методологии, разработанной компанией «Имунохелс Рус» (www.immunohealth.ru). Методология позволяет определить индивидуальную границу «норма — аномалия» на основе исследования вида функции плотности распределения вероятности IgG — иммунных откликов по шкале измерений [77].

Маркером гиперчувствительности являлась рассчитанная концентрация специфических иммуноглобулинов С(cIgG) к конкретному ПАГ (гл. 3–4). Оценка концентрации цитокинов ИЛ 4, 6, 10, ИФН γ в сыворотке крови определялась методом ИФА с использованием наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск), IL17A), Bender Medsystems (Австрия). Для оценки физического и психического развития использовали специализированную анкету АТЕС-тест оценки эффективности лечения аутизма (*Bernard Rimland and Stephen M. Edelson of the Autism Research*

Institute). Шкала баллов по тесту АТЕС представляет значения от 0 (норма) до 178 баллов (глубокий аутизм).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ SPSS Statistics 17.0. Использование критерия Шапиро—Уилка показало, что полученные экспериментальные данные не подчиняются нормальному закону распределения, поэтому выявление статистических различий между выборками осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни, сравнение качественных данных проводили с помощью критерия Фишера, оценка вероятности развития симптомов аутизма (Odds Ratio) произведена по формуле Д. Альтмана (1991 г.) [58, 59].

3.4. Результаты и обсуждение

3.4.1. Особенности выявленной специфической IgG-гиперчувствительности к АГ зерновых продуктов

Проведена оценка концентрации сIgG к АГ белков ржи, пшеницы, овса, перловой крупы, гречи, риса, пшена и кукурузы, а также к АГ глютена. Для каждого пациента была определена сумма баллов, характеризующая выявленные признаки повышения сIgG к каждому из ПАГ, составляющих кластер: 9 баллов — если значения сIgG к ПАГ были выше нормы для всех злаковых, 0 баллов — при отсутствии признаков повышения сIgG или сохранении толерантности к АГ злаковых продуктов. В контрольной группе детей средний балл составил 1,1. В группе детей с РАС средний балл — 2,39. У 71 % детей была диагностирована повышенная специфическая гиперреактивность к ПАГ двух и более злаковых продуктов (максимальный балл составил 6), среди которых чаще всего была пшеница (58,1%), рожь (32,3%), глютен (38,7%) и овес (29%). При сравнении средних значений полученных концентраций сIgG было выявлено, что показатели к АГ овса и глютена статистически значимо выше в группе детей

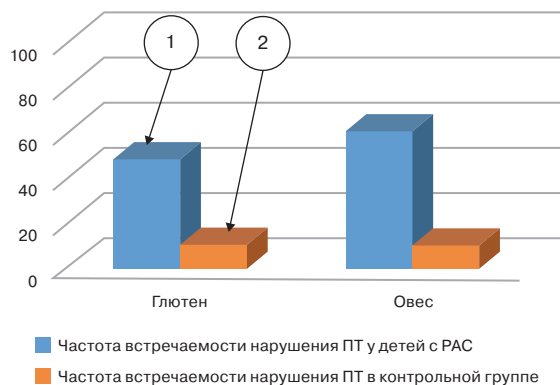


Рис. 5.8. Частота встречаемости специфической гиперчувствительности к глютену и овсу у детей с РАС (1) по сравнению с контрольной группой (2)

Таблица 5.7. Сравнение средних и максимальных величин ΔIgG , специфичных к ПАГ злаковых продуктов, в группе детей с РАС и в контрольной группе

	ΔIgG в исследуемой группе		ΔIgG в контрольной группе	
	Среднее значение	Максимальное значение	Среднее значение	Максимальное значение
Перловая крупа*	23,2	230	0	0
Пшено*	18,2	176	0	0
Рожь*	62,0	544	7,4	44
Овес*	30,5	413	0	0
Глютен*	80,0	687	3,3	33

* — достигнутый уровень значимости $p < 0,05$.

с РАС по сравнению с контрольной выборкой (на 41 % и 61 % соответственно). В группе детей с РАС наиболее высокие значения получены для cIgG к ПАГ овса ($F = -0,441$, $p < 0,01$) и cIgG к глютену ($F = -0,338$, $p < 0,05$) (рис. 5.8).

В анализе с тестом АТЕС установлено, что шанс развития симптомов аутизма у детей с выявленными признаками гиперчувствительности к ПАГ овса в 14,3 раз выше по сравнению с детьми с отсутствием признаков такой гиперчувствительности ($\text{OR} = 14,3$; $1,6-127,2$; $p < 0,05$).

При оценке ΔcIgG было обнаружено, что в группе детей с РАС как средние, так и максимальные значения величин ΔcIgG , специфичных к АГ глютена, АГ ржи, овса, пшеницы, перловой крупы, статистически значимо выше, чем в группе относительно здоровых детей (табл. 5.7).

В современных научных исследованиях имеются указания на связь между нарушением ГЧ к злаковым и рядом НХЗ, таких как шизофрения и другие психические расстройства [76, 79], а также аутоиммунный тиреоидит [80] и синдром раздраженной кишки [81]. В группе детей с РАС выявлена корреляционная зависимость между значением специфической гиперчувствительности ΔcIgG к ПАГ пшеницы и показателями признаков общего воспаления: СОЭ в ОАК и концентрацией СРБ в сыворотке крови ($\text{rho} = 0,315$ и $0,420$ соответственно). То есть пищевая ГЧ к АГ пшеницы может вероятно провоцировать процессы системного воспаления. В процессе исследований была установлена обратная корреляционная связь между величиной ΔcIgG ¹ к ПАГ гречихи (коэффициент корреляции Спирмена $\text{rho} = -0,349$), перловой крупы ($\text{rho} = \geq 0,386$), глютена ($\text{rho} = \geq 0,358$) и величиной гематокрита (НСТ). По гипотезе авторов, при наличии IgG -опосредованной ГЧ к данным белкам с высокой вероятностью нарушаются процессы, связанные с переносом микроэлементов железа, кислорода, а также дыхание и фотосинтез в клетках.

¹ $\Delta\text{cIgG} = \text{cIgGi} - \text{cIgGin}$, где cIgGi — значение концентрации IgG , соответствующее величине критерия «норма — аномалия» для i -го пациента.

3.4.2. Особенности специфической гиперчувствительности к АГ молочных продуктов

В процессе исследований была проведена оценка специфической гиперчувствительности к АГ молочного кластера у детей с РАС. В качестве пАГ молочного кластера были использованы пАГ коровьего молока, козьего молока, сливочного масла, молочной сыворотки, сыра швейцарского, сыра чеддер, плавленого сыра, творога и йогурта, а также АГ белка казеина. Для каждого пациента была определена сумма баллов по шкале от 0 до 10, характеризующих уровень превышения величин сIgG над нормой для каждого из пАГ, составляющих молочный кластер. В группе детей с РАС средний балл равнялся 4,3. У 32% детей с РАС этот балл был равен 8–10. Чаще всего нарушение иммунологической толерантности наблюдалось к пАГ сливочного масла (54,8%), творога (51,6%), цельного коровьего молока (48,4%), казеина (38,7%). В контрольной группе детей средний балл был равен 2,2. У 50% детей контрольной группы был определен балл 0 к пАГ молочных продуктов и казеину.

При подсчете средних значений величин Δ cIgG к АГ белка казеина было обнаружено, что в группе детей с РАС среднее значение Δ cIgG к казеину в шесть раз выше, чем в контрольной группе (рис. 5.9).

Была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между количеством баллов, полученных при прохождении теста АТЕС, с диагностируемой повышенной гиперчувствительностью (Δ cIgG к пАГ творога — $\rho = 0,424$; швейцарского сыра — $\rho = 0,404$, плавленого сыра — $\rho = 0,406$; йогурта — $\rho = 0,379$, казеина — $\rho = 0,456$). Самые высокие баллы теста АТЕС были у детей с одновременным наличием гиперчувствительности к пАГ

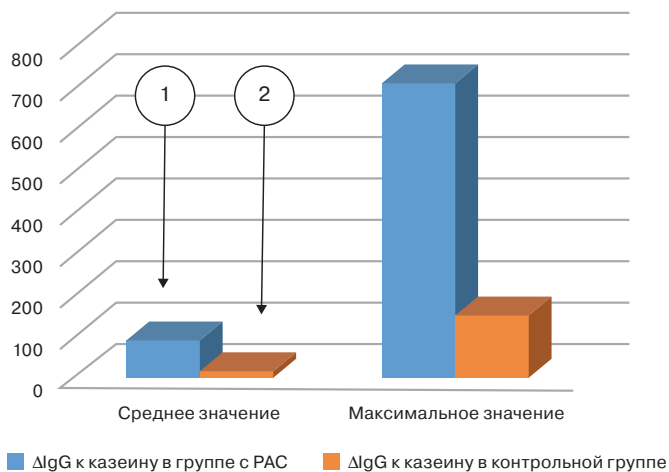


Рис. 5.9. Сравнение средних и максимальных величин Δ cIgG, специфичных к пАГ казеина, в группе детей с РАС (1) и в контрольной группе (2)

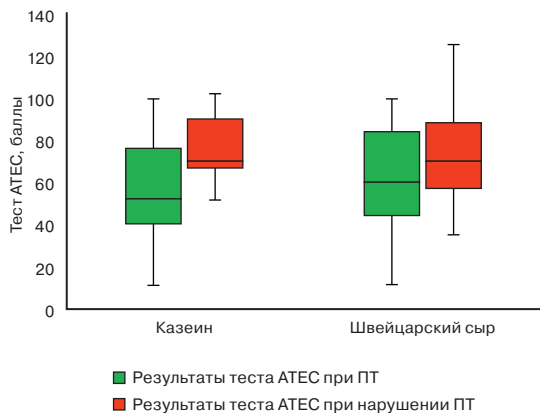


Рис. 5.10. Количество баллов, полученных детьми при прохождении теста АТЕС, в зависимости от наличия или отсутствия гиперчувствительности к ПАГ швейцарского сыра и казеина

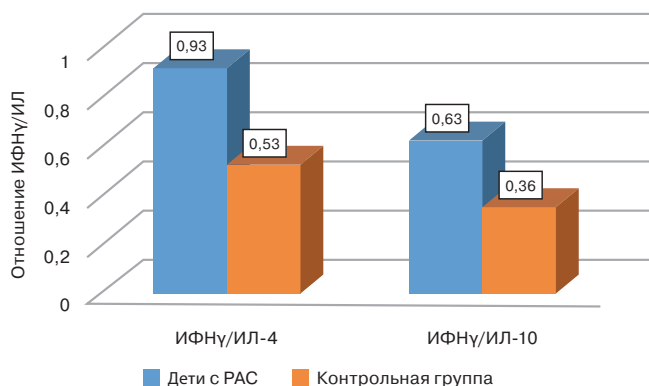


Рис. 5.11. Сравнение результатов соотношения цитокинов, полученных детьми с РАС, в зависимости от наличия специфической гиперчувствительности к ПАГ всех молочных продуктов (10 баллов) в сравнении с детьми без гиперчувствительности (0 баллов)

швейцарского сыра и казеина по сравнению с детьми с отсутствием ГЧ к ПАГ данных продуктов (рис. 5.10).

Результаты теста АТЕС у детей с отсутствием симптомов ГЧ к ПАГ молочных продуктов были статистически значимо лучше в сравнении с результатами у детей с РАС и наличием ГЧ к ПАГ всех молочных продуктов и казеина (рис. 5.11).

3.4.3. Особенности специфической гиперчувствительности к АГ растительных белков семейства бобовых

Бобовые продукты — это семена бобовых растений, употребляемые в пищу. К кластеру «бобовые продукты» в данном исследовании относятся ПАГ зеленого горошка, фасоли зерновой, фасоли стручковой, чечевицы, бобов лимских,

маша, арахиса, нута и сои. В исследуемой группе детей с РАС была установлена наиболее частая встречаемость проявления sIgG-гиперчувствительности к ПАГ фасоли зерновой, чем в группе по сравнению с группой контроля: соответственно 35,5% и 0% ($F = -0,344$, $p = 0,028$), а также к ПАГ арахиса (41,9%), зеленого горошка (25,8%), реже к ПАГ чечевицы (6,5%). В контрольной группе детей максимальное количество баллов по тесту АТЕС равнялось 2. В то же время 90% детей с РАС имели максимальный балл по тесту, равный 9. Установлена обратная корреляционная связь между величиной Δ sIgG-гиперчувствительности к ПАГ фасоли стручковой и значением НСТ ($\rho = -0,349$). Выявлена прямая корреляция между величиной Δ sIgG к ПАГ бобов лимских и относительным количеством лимфоцитов ($\rho = 0,409$). То есть у детей с выявленной гиперчувствительностью к бобовым имеет место повышение лимфоцитов крови. Известно, что все бобовые (горох, фасоль, арахис, чечевица, нут, лимские бобы) состоят более чем из 30 антигенов, из них 10 являются доказанными аллергенами. Например, фитоагглютинины (лектины) соевых бобов вызывают агглютинацию эритроцитов, а также обладают избирательной пролиферативной активностью в отношении популяций Т-лимфоцитов. По литературным данным, фитиновая кислота, содержащаяся в соевых продуктах, при накоплении в кишечнике способна блокировать всасывание основных микроэлементов, в частности железа [82].

3.4.4. Особенности цитокинов сыворотки крови у детей с РАС

При исследовании концентрации цитокинов в исследуемых группах детей установлено, что в группе детей с РАС концентрация сывороточного ИФН γ выше, а ИЛ-4 ниже, чем в контрольной группе, при этом различий в концентрации ИЛ-10 не было выявлено.

Как известно, ИЛ-4 является основным цитокином Th2-типа иммунного ответа, связанного в первую очередь с переключением и активацией синтеза В-лимфоцитов и плазматических клеток — специфических IgE, а также запуском эффекторных реакций ГНТ. Одновременно ИЛ-4 является цитокином с противовоспалительными свойствами с известным регуляторно-супрессорным влиянием на активность как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Синтезируется значительным количеством лимфоцитов: Th2-, регуляторными Tr1- и Treg-лимфоцитами. Как известно, пищевая толерантность (ПТ) к ПАГ поддерживается в иммунной системе кишечника клеточно-цитокиновой регуляцией, активностью лимфоцитов: Treg, Tr1, Th17, Th2, дендритных клеток DC(CD103+), синтезом супрессорных цитокинов: TGF β , ИЛ-10. Активность Th1/Th2 у детей с РАС на основании показателей концентраций ИФН γ /ИЛ-4 оказалась выше по сравнению с аналогичными показателями у детей в группе контроля ($p = 0,001$). Отношение ИФН γ /ИЛ-10 было ниже в группе детей с РАС ($p = 0,025$) по сравнению с группой контроля (рис. 5.12).

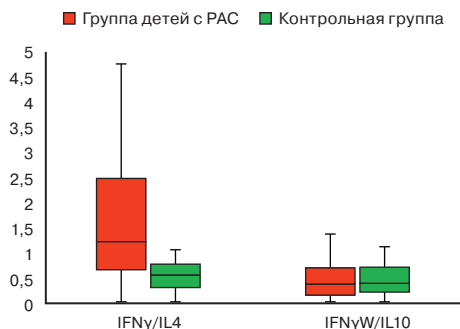


Рис. 5.12. Сравнение ИФН γ /ИЛ-4 и ИФН γ /ИЛ-10 в контрольной группе и в группе детей с РАС. По оси Y величины отношения концентраций

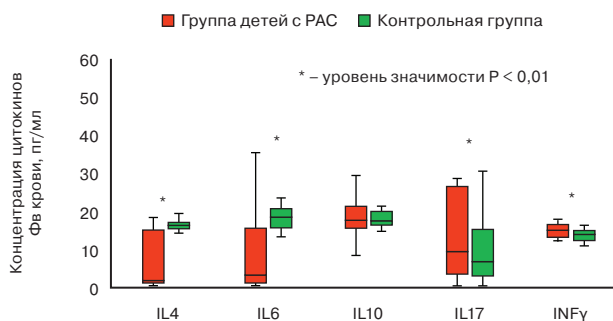


Рис. 5.13. Особенности цитокинов в сыворотке крови у детей с РАС по сравнению с контрольной группой

Нами установлено, что у детей с РАС по сравнению с группой здоровых детей снижены концентрации ИЛ4 ($U = 117$, $p = 0,007$), ИЛ6 ($U = 217$, $p = 0,05$) (рис. 5.13); выявлены тенденции к повышению значений ИЛ17 и ИФН γ , а также повышены значения коэффициентов соотношений в оценке превалирования про- и противовоспалительных балансов цитокинов ИФН γ /ИЛ4 ($U = 135$, $p = 0,001$), ИФН γ /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 γ у детей с вкладом участия в воспаление грибов *Candida* в сочетании с гиперчувствительностью к ПАГ злаковых продуктов, тогда как выраженные значения суммарной встречаемости реагирования на ПАГ молочных (казеин) продуктов максимальных показателей когнитивных нарушений по тесту АТЕС связаны с тенденцией участия провоспалительного

цитокина — ИЛ17. Таким образом, у детей с РАС преобладали процессы цитокинового дисбаланса, направленные на увеличение воспалительного потенциала. Было обнаружено, что концентрация ИФН γ прямо пропорциональна ($\rho = 0,369$, $p = 0,007$), а ИЛ-4 обратно пропорциональна ($\rho = -0,308$, $p = 0,026$) общему количеству ПАГ продуктов, к которым диагностирована специфическая гиперчувствительность. Концентрация ИЛ-4 обратно пропорциональна общему количеству участников кластера молочных продуктов, к которым нарушена ПТ ($\rho = -0,322$, $p = 0,029$).

Обнаружена прямая корреляционная зависимость между концентрацией сывороточных значений ИФН γ и значениями сIgG к АГ *Candida albicans* ($\rho = 0,368$, $p = 0,012$). По нашему мнению, иммунный ответ на грибы этого рода формируется именно с участием Th1-типа, системы интерферонов DC и лимфоцитов, и в частности ИФН γ , в целях разрушения, ограничения распространения, репликации *Candida albicans*. Клетками-эффекторами в этом типе ответа являются макрофаги, клетки с цитотоксической функцией NK-лф врожденного, CD8+лф адаптивного иммунитета. Таким образом, у детей с РАС на фоне выявленных высоких количественных показателей специфической IgG-гиперчувствительности к ПАГ преобладает активность Th1-пути иммунного ответа с участием провоспалительного цитокина ИФН γ . Повышенные соотношения коэффициентов ИФН γ /ИЛ-10 и ИФН γ /ИЛ-4 в группе детей с РАС по сравнению с группой контроля свидетельствуют о цитокиновом дисбалансе, отражающем нарушение процессов пищевой толерантности. Ведущее значение в роли инициаторов Th1-типа воспаления принадлежит ПАГ следующих кластеров: молочных, злаковых и бобовых продуктов, а также антигенам *Candida albicans*.

3.4.5. Клинико-лабораторные данные

Была проведена комплексная оценка лабораторных данных для выявления взаимосвязи между гиперчувствительностью к ПАГ и клинико-лабораторными показателями крови. При исследовании общего количества лейкоцитов было обнаружено, что данный показатель статистически значимо выше в группе детей с РАС и составляет соответственно $5,7 (5,2-7,8) \cdot 10^9/\text{л}$ у детей с РАС и $5,2$

Таблица 5.8. Наличие специфической гиперчувствительности к ряду ПАГ — предиктор анемии

	НСТ, нарушение ПТ	НСТ, ПТ
мед	37,7 (35,4–39,3)	40,3 (38,6–42,1)
пшеница	37,5 (36,5–38,9)	39,3 (38,7–42,1)
фасоль стручковая	35,1 (34,6–35,2)	38,7 (36,9–40,1)
	МСН, нарушение ПТ	МСН, ПТ
говядина	27,2 (25,1–27,2)	27,8 (27,2–28,7)

$(4,8-5,8) \cdot 10^9$ /л в группе контроля. Было выявлено, что средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСН) была статистически значимо ниже у детей с выявленной сIgG-гиперчувствительностью к ПАГ говядины, а НСТ — при сIgG-гиперчувствительности к ПАГ пшеницы, фасоли стручковой и меда (табл. 5.8).

Вероятно, длительная циркуляция сIgG к ПАГ этих продуктов может способствовать развитию анемии. Установлена прямая корреляционная связь между величиной Δ сIgG к ПАГ тростникового сахара и Δ сIgG к грибам *candida* ($\rho = 0,417$), Δ сIgG к ПАГ арахиса и Δ сIgG к грибу *candida* ($\rho = 0,362$). Обнаружена обратная корреляционная связь между величиной Δ сIgG грибов *candida* и концентрацией ферритина в сыворотке крови ($\rho = -0,435$).

3.5. Заключение

В результате проведенных комплексного иммунологического, клинического и психологического исследований получены данные, позволяющие оценить индивидуальные особенности иммунных реакций пациентов с РАС на пищевые антигены 111 продуктов, связанные с влиянием показателей IgG-опосредованной специфической гиперчувствительности на высшую нервную деятельность.

Результаты данной работы подтверждают взаимосвязь между потребляемыми пищевыми АГ, изменениями в цитокиновом профиле и изменениями психоэмоционального статуса детей, оцененными в баллах в тесте АТЕС. У детей с РАС чаще наблюдается IgG-зависимая сенсibilизация к ПАГ молочных и зерновых продуктов; титры специфических иммуноглобулинов к ПАГ данных пищевых кластеров коррелируют с количеством баллов, полученных при тестировании по анкете АТЕС. Установленные особенности пищевой гиперчувствительности у детей с РАС имеют корреляционную связь с повышением сывороточной концентрации $IFN\gamma$ и снижением концентрации IL4.

У детей с РАС по сравнению с группой здоровых детей достоверно выявлены повышение соотношения $IFN\gamma/IL4$, концентрации IL17, $IFN\gamma$. Выявлено, что диагностированная дрожжевая сенсibilизация к *C.albicans* оказывает негативное влияние на процессы специфической гиперреактивности к пищевым АГ, увеличивая спектр ПАГ. Соблюдение детьми с РАС рекомендованной персонализированной элиминационной диеты в течение шести месяцев приводит к улучшению показателей по всем разделам теста АТЕС. Новые данные позволяют дополнить имеющиеся представления о роли иммунной системы кишечника в патогенезе РАС, выявить изменения клинико-лабораторных данных, ассоциированных с нарушением пищевой толерантности к АГ пищевых белков различных продуктовых кластеров, а также оценить эффективность персонализированной элиминационной диеты в терапии пациентов с РАС.

Результаты данного исследования представляют теоретический и практический интерес, поскольку дополняют имеющиеся эффекты взаимосвязи специфической пищевой гиперчувствительности с процессами инициации и поддержания иммунного воспаления, с психофизиологическим статусом у детей с РАС. Персонализированная элиминационная диета позволяет повысить возможности иммунореабилитации, коммуникативной компетентности, улучшить качество жизни детей с аутизмом.

§ 4. Исследование статистических распределений величин концентраций сывороточных специфических IgG в различных популяциях

4.1. Введение. Обзор

Как было отмечено в § 3, третье направление использования многокомпонентного теста (ELISA IgG)n — *популяционные исследования*, связано с изучением статистических закономерностей распределения величин концентраций специфических IgG к ряду пАГ, характерных для рациона питания определенной популяции. Наглядный образец подобного распределения для двух тестируемых пАГ (*К* и *М*) показан на рис. 5.14.

Одной из первых научных работ в этом направлении было исследование итальянской группы, использовавшей тест ELISA IgG к 160 пАГ, характерных для пищевой среды (рациона) большинства итальянцев [83]. Представительная выборка тестируемых состояла из 6879 субъектов (4551 женщин и 2328 мужчин). В результате проведенных исследований было установлено, что только 44 пАГ из тестируемых 160 показали сIgG иммунный ответ более 10% и только у 14 пАГ была повышенная реактивность более 20%, в частности для *молока от коровы*

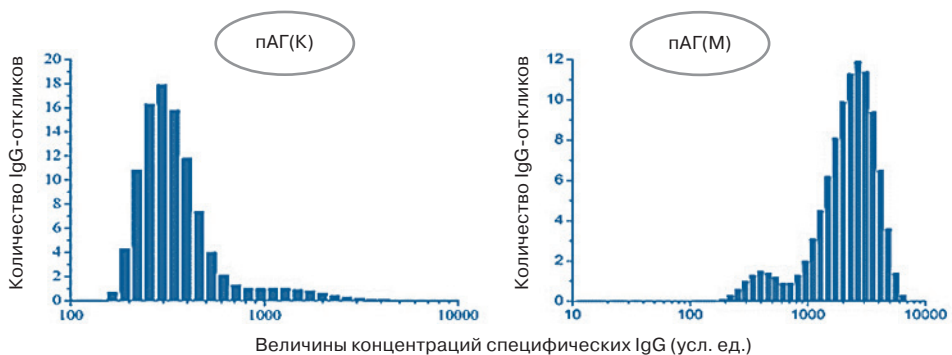


Рис. 5.14. Ось X — величины концентраций специфических IgG, ось Y — количество IgG-откликов

и козы и нескольких производных молока (йогурт, сыр и др.) наряду с яичным белком и дрожжами. Был также проанализирован сIgG иммунный ответ на тестируемые ПАГ в зависимости от возраста 6880 субъектов. Были получены высокие уровни сIgG иммунного ответа в очень большой группе испытуемых на *молоко и его производные*, а также на *антигены яичного альбумина*. Исследователи пришли к выводу, что тест ELISA IgG может быть успешно использован в качестве индикатора статистики распределения пищевой IgG-гиперчувствительности для определенной популяции. (Очевидно, имеется в виду превышение концентрации сIgG над некоторым уровнем, принимаемым за норму для иммунного ответа.)

Классикой в данном направлении является многолетняя работа китайских ученых [84]. По сути, это первое в мире репрезентативное перекрестное исследование статистических распределений специфических сIgG у большой популяции взрослых людей из различных регионов Китая и их связи симптомами хронических заболеваний. В качестве тест-системы использовалась укороченная панель компании Biomerica Inc. (www.biomerica.com, США), из которой использовались только 14 ПАГ, характерных для рациона резидентов различных районов Китая. Представительная выборка насчитывала 21305 субъектов обоих полов (13426 мужчин и 7879 женщин). Многофакторные линейные регрессионные модели были применены для оценки связи величин концентраций специфических IgG для каждого из 14 пищевых продуктов с демографическими факторами и частотой потребления пищи. Полученные результаты столь многочисленны и противоречивы, что обсуждение выходит за рамки данного обзора и не является нашей целью. Краткое резюме таково: специфические для тестируемых ПАГ концентрации сывороточного IgG варьируются как у здоровых субъектов, так и у субъектов с симптомами различных заболеваний. По мнению авторов исследования, *«...полученные результаты дают информацию о том, что демографические факторы, виды продуктов и наличие или отсутствие специфических хронических симптомов различных заболеваний должны быть рассмотрены до того, как в клинической практике будет использовано лечение на основе элиминационных диет, основанных на результатах тестирования уровней специфических IgG у пациентов с хроническими симптомами заболеваний. Дальнейшее выяснение роли, которую играют специфические для пищевых продуктов IgG в пищевой аллергии и толерантности, должно стать целью будущих исследований»*.

По мнению авторов, с точки зрения базовых принципов тестирования на основе теста ELISA IgG, рассмотренных в предыдущих главах, исследования статистики распределения специфических IgG к ряду тестируемых ПАГ для больших популяций в Италии и Китае сделаны абсолютно корректно.

Доказано наличие связи аномальных (по отношению к контрольной группе) статистических распределений концентраций специфических IgG для конкретных продуктов питания с наличием симптомов НХЗ в популяции.

4.2. Исследование распределения величин концентраций сывороточных специфических IgG для различных популяций

До настоящего времени иммунологические анализы на специфические IgG использовались, как правило, для диагностики отдельных субъектов, и в литературе не встречается обобщенных результатов по скринингу представительных выборок различных этнических популяций.

Исключение составляют цитированные выше работы [83, 84], но относящиеся к исследованию только одной популяции. В данном разделе представлен результат сравнительного исследования распределений величин концентраций специфических IgG к 111 ПАГ, полученных на основе теста (ELISA IgG)_n, для двух случайных выборок, состоящих из 100 резидентов США и Эстонии в каждой.

4.2.1. Цель исследования

Основной целью подобного исследования была разработка как самой методики скрининга сравнительно больших выборок индивидуумов на основе многокомпонентного теста (ELISA IgG)_n, так и получение данных о продуктах-иммунноантагонистах, с наибольшей вероятностью вызывающих IgG-опосредованную гиперчувствительность к различным продуктам питания из рациона двух популяций. Поскольку тестирование проводилось на тест-системах (ТС) различных производителей с набором ПАГ, отличавшимся по составу, то побочной целью исследования было сравнение данных по каждому из тестируемых ПАГ от двух различных ТС.

4.2.2. Дизайн исследования

В исследовании были использованы результаты многокомпонентного ИФА ELISA IgG, полученные в клинике ROLE (Таллинн, Эстония, www.roclinic.ee) и в компании ImmunoHealth (www.immunohealth.com, США). В качестве статистических выборок были взяты произвольно выбранные результаты (ELISA IgG)_n от ста резидентов штата Огайо (США) (выборка I) и ста резидентов Эстонии (выборка II), прошедших тестирование соответственно в клиниках ImmunoHealth (США) и ROLE (Эстония). Таким образом, для данного скрининга были взяты образцы крови у случайно выбранных из общего потока 200 пациентов, принадлежащих к американской и эстонской популяциям.

Для скрининга американской популяции использовалась стандартная тест-панель компании US BioTek (www.usbiotek.com, 111 ПАГ, США), для скрининга европейской популяции использовалась тест-панель компании Biomerica (www.biomerica.com, 111 ПАГ, США). Различия в наборах тестируемых ПАГ не превышали 10% и были несущественны для целей сравнительного исследования. Для обработки данных тестов (ELISA IgG)_n был применен пакет

программ *ImmunoHealth IT™*, *ImmunoHealth IT™ Research*, («Иммунохелс Рус», РФ) и программа *EasyFit Professional* (MathWay Technologies Ltd, USA). Обработка результатов тестов производилась по методике, описанной в главе 3, с использованием персонализированного критерия «норма — аномалия».

4.2.3. Методика скрининга

При проведении T_k ($1 \leq k \leq K$) многокомпонентных тестов (ELISA IgG)_n для выборок I и II результаты представлялись в виде матриц (табл. 5.9, I, табл. 5.9, II), составленных для каждой выборки I и II соответственно. Каждая матрица вида (табл. 5.9) состояла из набора величин концентраций C_{nk} (мкг/мл) специфических иммуноглобулинов класса G (IgG), полученных при скрининге выборок I и II на основе теста (ELISA IgG)_n.

В каждой из матриц по вертикали во втором вертикальном ряду расположены N тестируемых антигенов — $A_1, A_2 \dots A_N$ ($1 \leq n \leq N$) для выборки (I) и N тестируемых антигенов — $B_1, B_2 \dots B_N$ ($1 \leq n \leq N$) для выборки (II). При этом $N(I) = N(II) = 111$.

В каждом последующем k -м ($1 \leq k \leq K$) вертикальном ряду приведены величины концентраций C_{nk} (IgG) n -var, k -const), характерных для результатов T_k -теста.

В горизонтальных рядах табл. 5.9 n — индекс ПАГ, k — порядковый номер теста T_k . По горизонтали в каждом горизонтальном ряду расположены величины концентраций — C_{nk} (IgG) ($n = \text{const}$, k -var), характеризующие амплитуду IgG иммунного отклика от n -го ПАГ, регистрируемую для каждого k -го теста.

Таким образом, экспериментально измеряемая величина C_{nk} (n -й ПАГ, k -й тест) в табл. 5.9 представляет собой результат отдельного независимого

Таблица 5.9. Ось X — тесты, ось Y — ПАГ в ТС (I) и в ТС (II). N (I) = $N(II)$ = 111 ($1 \leq n \leq N$) — количество тестируемых ПАГ в тест-системах (ТС I) и (ТС II); K ($1 \leq k \leq K$) — количество проведенных тестов с данной ТС, а C_{nk} (мкг/мл) — результат k -го (ELISA IgG)_n теста для n -го продукта

		Тесты →				
		(I)	(II)			
№	ПАГ	T_1	*	T_i	*	T_k
1	A_1	C_{11}	*	C_{1i}	*	C_{1k}
*	*	*	*	*	*	*
n	A_n	C_{n1}	*	C_{ni}	*	C_{nk}
*	*	*	*	*	*	*
N	A_N	C_{N1}	*	C_{Ni}	*	C_{Nk}

		Тесты →				
		(I)	(II)			
№	ПАГ	T_1	*	T_i	*	T_k
1	B_1	C_{11}	*	C_{1i}	*	C_{1k}
*	*	*	*	*	*	*
n	B_n	C_{n1}	*	C_{ni}	*	C_{nk}
*	*	*	*	*	*	*
N	B_N	C_{N1}	*	C_{Ni}	*	C_{Nk}

эксперимента с n -м антигеном в k -м тесте. Совокупность дискретных величин C_{nk} (IgG) ($1 \leq nk \leq N$; $k = \text{const}$), полученная от N тестируемых пищевых антигенов, рассматривалась как конечный результат теста (ELISA IgG) $_n$ для одного субъекта, отображаемый вертикальным столбцом в табл. 5.9.

Совокупность данных по одному (n -му) пищевому антигену для T_k ($1 \leq k \leq K$; $n = \text{const}$) отдельных тестов отображается горизонтальной строкой в табл. 5.9, I, где величины C_{nk} ($1 \leq k \leq K$; $n = \text{const}$) суть амплитуды (титры — мкг/мл) IgG иммунных откликов от n -го ПАГ во всех K -тестах ($K = 100$). Для корректного подхода к математической обработке массива данных, представленных в табл. 5.9, учитывались следующие факторы: в вертикальных столбцах табл. 5.9 величины C_{nk} ($1 \leq nk \leq N$; $n = \text{const}$) получены в одном k -м тесте (ELISA IgG) $_{nk}$, но относятся к разным ПАГ, имеют различную физическую природу, и единственно корректный путь математической обработки таких данных, как показано в главе 3, — это исследование вида функции плотности распределения вероятности (ФПРВ, англ. PDF — *Probability Density Function*) величин C_{nk} (мкг/мл) по шкале измерений с последующим вычислением критерия «норма — аномалия» [77, 85]. По горизонтали величины C_{nk} ($1 \leq k \leq K$; $n = \text{const}$) представляют собой амплитуды c IgG иммунных откликов от одного и того же ПАГ, но в K -тестах (ELISA IgG) $_n$ $K = 100$. Для корректной обработки массивов этих величин возможно использование всего аппарата математической статистики [58, 59, 86]. Для получения искомым статистических данных был использован следующий алгоритм вычислений:

- на основе 100 тестов для каждой из двух статистических выборок (американской I и эстонской II) была составлена отдельная таблица вида 5.9, состоящая из 11100 иммунных откликов (величин C_{ni}), полученных в результате скрининга 100 пациентов на основе многокомпонентного (ELISA IgG) $_n$. (Тестировались 111 продуктов, использованы данные от 100 тестов для 100 различных пациентов — массив из 11100 данных);
- по массиву из 11100 IgG иммунных откликов была вычислена плотность распределения всего набора величин по шкале измерений и построена соответствующая функция плотности распределения вероятности;
- для каждого из 111 тестируемых ПАГ в каждом из массивов был построен ранжированный вариационный ряд из 111 IgG иммунных откликов по 100 тестам и найдены базовые статистические моменты (среднее, медиана, проценти и т.д.) каждого ряда, соответствующего данному продукту. Статистические данные по каждому из 111 ПАГ из тест-систем *US BioTek* и *Biomerica* были организованы в базу данных по обеим выборкам (*Biomerica*, www.biomerica.com — европейская выборка, *US BioTek*, www.usbiotek.com — американская выборка).

4.2.4. Результаты. Обсуждение

На рис. 5.15 представлен вид функций плотности распределения вероятности (ФПРВ) IgG иммунных откликов (величин концентраций специфических IgG) по шкале измерений от 100 различных американских пациентов, прошедших тестирование в клинике ImmunoHealth Sciences LLC (США) на тест-панели компании *US BioTek (Standard General Panel (96 + 15) products)*.

Огибающая распределения (рис. 5.15, 1) с наибольшей точностью описывается логарифмически нормальным распределением, для сравнения приведена также кривая нормального распределения, построенного по экспериментальным данным. Аналогичные результаты были получены и для массива данных, относящихся к европейской выборке. На рис. 5.16 представлен вид функций плотности распределения вероятности IgG иммунных откликов от 100 различных пациентов, прошедших тестирование в клинике ROLE (Эстония) на тест-панели компании «Биомерика» (*Standard General Panel (90 + 21) products*).

Огибающая распределения (рис. 5.16, 1) также с наибольшей точностью описывается логарифмически нормальным распределением, для сравнения на каждом из рисунков приведена кривая нормального распределения (2), построенного по соответствующим экспериментальным данным.

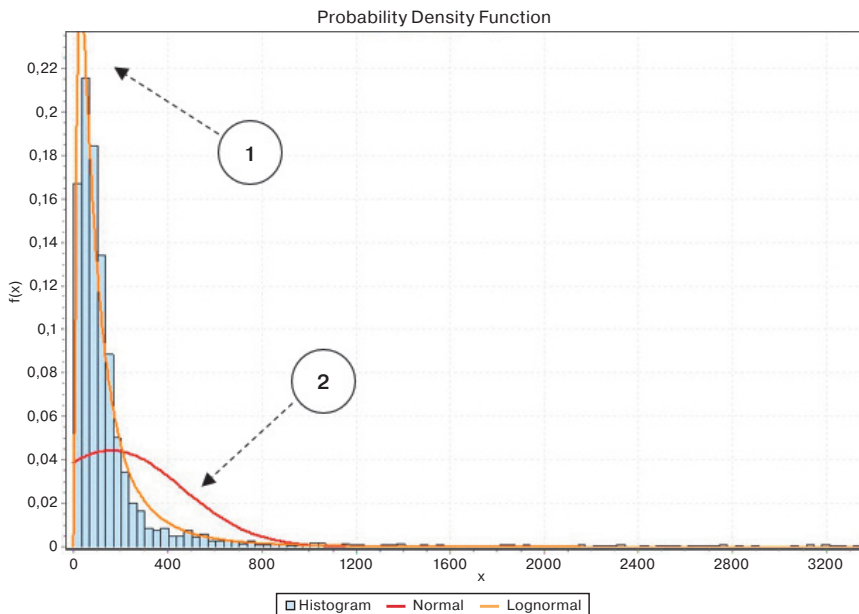


Рис. 5.15. Вид ФПРВ IgG иммунных откликов по данным от 100 тестов (ELISA IgG)n *Standard General Panel US BioTek (96 + 15) nAG*. По оси X отложены значения величин концентрации (C_{pi} — усл. ед.). Протестировано 111 пАГ в 100 тестах (11100 IgG иммунных откликов)

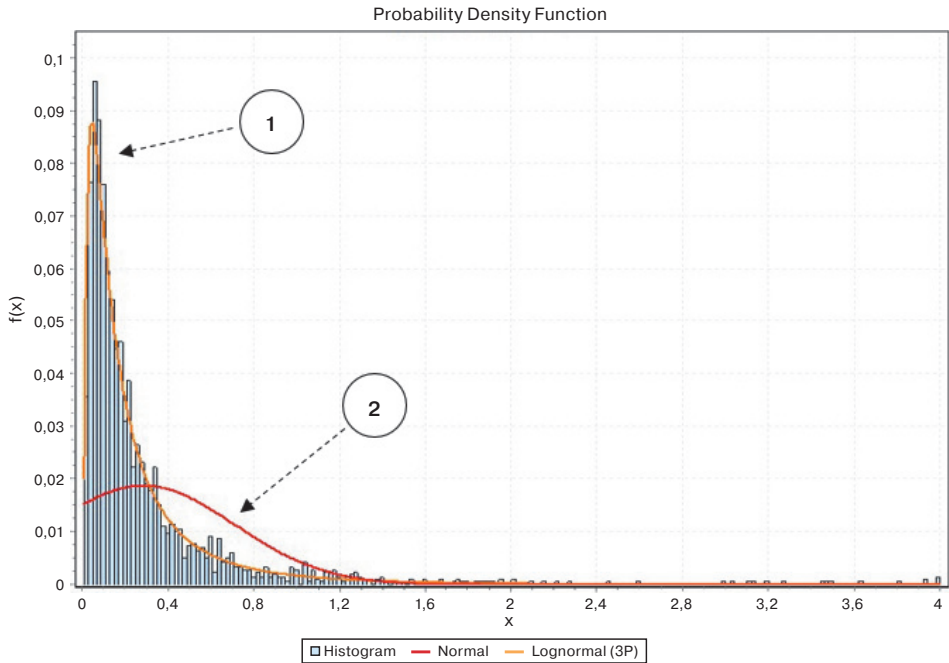


Рис. 5.16. Вид ФПРВ IgG иммунных откликов по данным от 100 тестов (ELISA IgG)_n (*Standard General Panel Biomerica* (90 + 21) пАГ). По оси X отложены значения величин концентрации C_{пi} (усл. ед). Протестировано 111пАГ в 100 тестах (11100 IgG иммунных откликов)

Almond

Миндаль, ТС-Biomerica

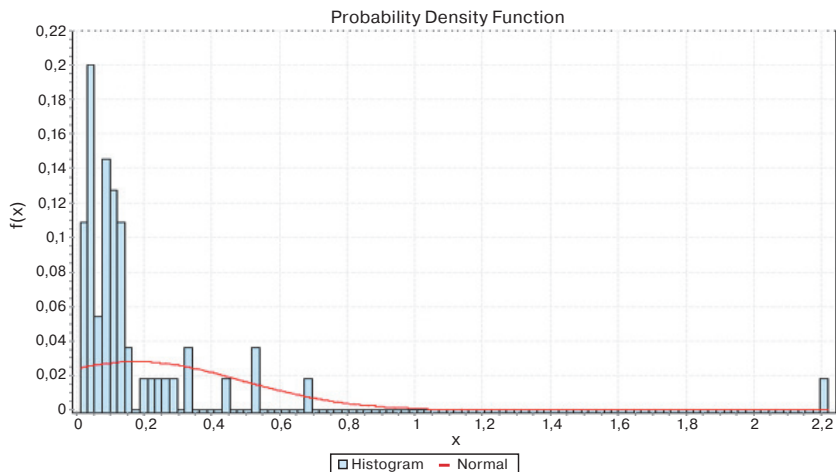


Рис. 5.17. Вид ФПРВ IgG иммунных откликов (пАГ — миндаль) по данным от 100 тестов (ELISA IgG)_n (*Standard General Panel Biomerica*, (90 + 21) пАГ). По оси X отложены значения величин концентрации (C_{пi} — усл. ед.). Протестирован пАГ — миндаль (100 IgG иммунных откликов)

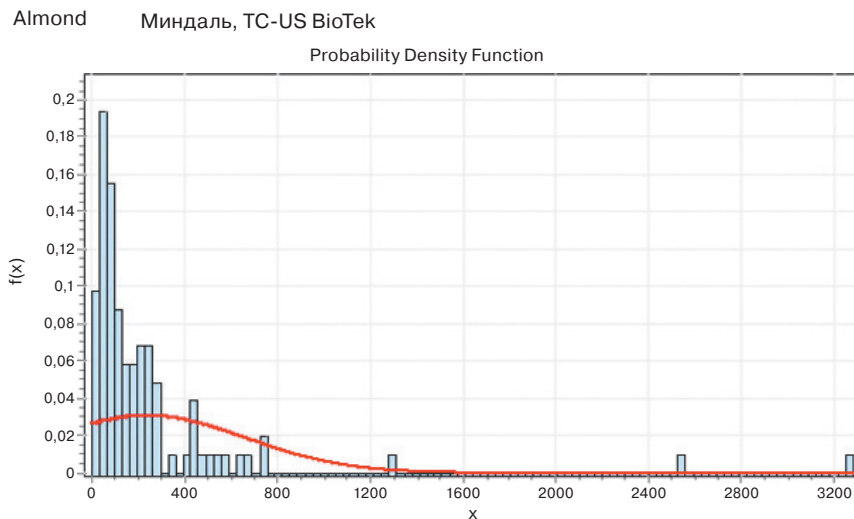


Рис. 5.18. Вид ФПРВ IgG иммунных откликов (пАГ — миндаль) по данным 100 тестов (ELISA IgG)_n (*Standard General Panel US BioTek (96 + 15)* пАГ). По оси X отложены значения величин концентрации (C_{pi} — усл. ед.). Протестирован пАГ — миндаль (100 IgG иммунных откликов)

Таким образом, можно резюмировать, что распределение величин IgG иммунных откликов при скрининге представительного ансамбля пАГ, вне зависимости от типа ТС, набора пАГ и параметров выборки, описывается логнормальным распределением для обеих популяций.

ФПРВ IgG иммунных откликов были построены для каждого из 111 пАГ, входящих в тест-системы US BioTek (*Standard General Panel (96 + 15) nАГ*) и «Биомерика» (*Standard General Panel (90 + 21) nАГ*). Массив данных для каждого пАГ состоял из 100 IgG иммунных откликов соответственно количеству величин C_{nk} (1 ≤ k ≤ K; n = const) от одного и того же пАГ, но в K-тестах, для каждого пАГ в выборках I и II. Образцы полученных ФПРВ для одного выбранного пАГ (*миндаль*), для двух различных ТС (*Biomerica* и *US BioTek*) приведены соответственно на рис. 5.17 и 5.18.

Таблица 5.10

I (Biomerica)				II (US BioTek)			
пАГ	C (c)	C (m)	C (95%)	пАГ	C (c)	C (m)	C (95%)
A1	C1 (c)	C1 (m)	C1 (95%)	B1	C1 (c)	C1 (m)	C1 (95%)
An	Cn (c)	Cn (m)	Cn (95%)	Bn	Cn (c)	Cn (m)	Cn (95%)
AN	CN (c)	CN (m)	CN (95%)	BN	CN (c)	CN (m)	CN (95%)

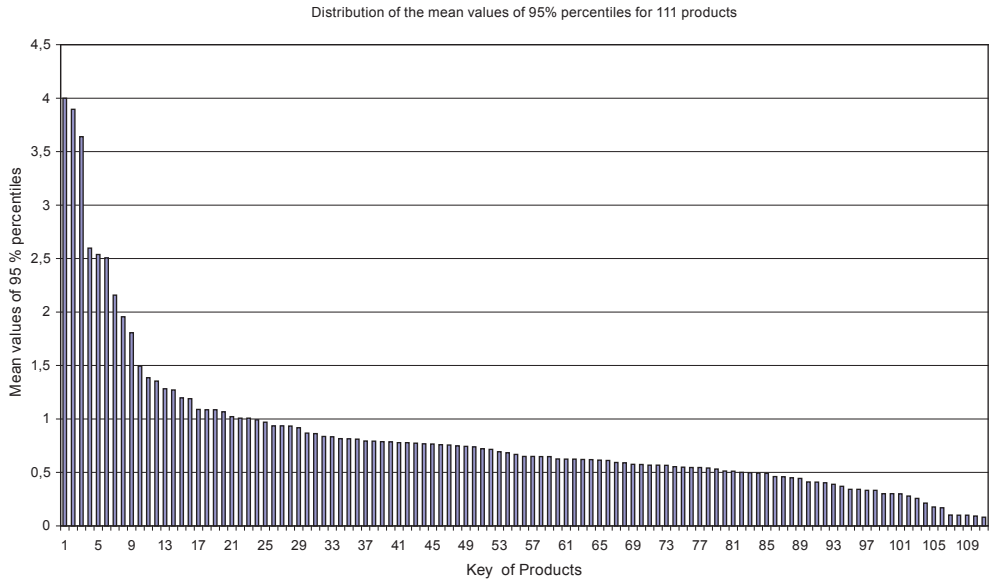


Рис. 5.19. Распределение величин C_n (95%) IgG-откликов (по данным 100 независимых тестов для каждого из 111 ПАГ). Тест-система Biomerica — «европейская» выборка. По оси Y — значения величин концентраций, по оси X — индекс ПАГ

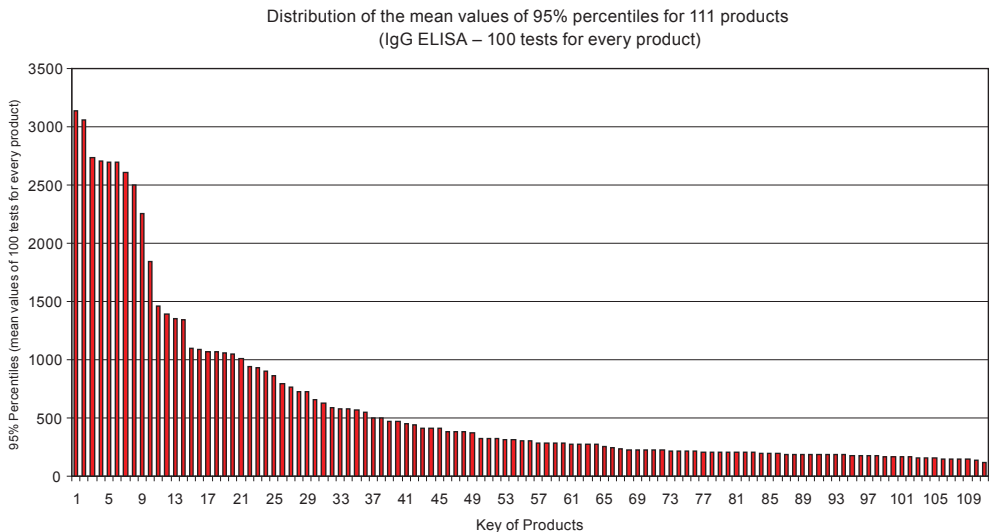


Рис. 5.20. Распределение величин C_n (95%) IgG-откликов (по данным 100 независимых тестов для каждого из 111 ПАГ). Тест-система US BioTek — «американская» выборка. По оси Y — значения величин концентраций, по оси X — индекс ПАГ

Таблица 5.11. Распределение пАГ по убыванию степени «гиперчувствительности Тип III» для европейской (I, *тест-система Biomerica, 111 пАГ*) и американской (II, *тест-система US BioTek, 111 пАГ*) выборки

I				II		
№	СП (95%)	пАГ (англ.)	пАГ	От (95%)	пАГ (англ.)	пАГ
1	4,00	Egg yolk	Яйцо желток	3135,00	Egg white	Яйцо белок
2	3,89	Cow's milk	Молоко коровье	3059,00	Egg yolk	Яйцо желток
3	3,64	Cottage cheese	Творог	2735,00	Cheese (Cheddar)	Сыр чеддер
4	2,59	Yogurt	Йогурт	2702,00	Whey	Сыворотка (пахта)
5	2,53	Swiss cheese	Швейцарский сыр	2696,00	Cow's milk	Молоко коровье
6	2,50	Oyster	Устрицы	2695,00	Yogurt	Йогурт
7	2,15	Clam	Моллюски	2609,00	Cottage cheese	Творог
8	1,95	American cheese	Американский сыр	2500,00	Casein	Казеин
9	1,80	Sesame	Кунжут семя	2252,00	Cheese (Mozarella)	Моцарелла
10	1,49	Walnut	Грецкий орех	1840,00	Sugar cane	Сахар тростниковый
11	1,38	Sunflower	Подсолнечник семена	1464,00	Wheat (whole)	Пшеница цельная
12	1,35	Lobster	Лобстер	1394,00	Spelt	Полба
13	1,28	Butter	Масло сливочное	1356,00	Pineapple	Ананас
14	1,27	Tobacco	Табак	1342,00	Garlic	Чеснок
15	1,10	Cheddar cheese	Сыр чеддер	1093,00	Kamut	Камут
16	1,10	Barley	Ячмень	1087,00	Gluten, wheat	Глютен
17	1,09	Sardine	Сардины	1072,00	Milk (goat)	Молоко козье
18	1,08	Rice	Рис (белый)	1065,00	Kidney bean	Фасоль зерновая
19	1,08	Scallop	Гребешки	1060,00	Sesame	Кунжут семя
20	1,06	Egg white	Яйцо белок	1049,00	Runner peanut	Арахис

Для каждого из 111 пАГ в выборках I и II были построены 111 распределений вида (рис. 5.17, 5.18) и вычислены все статистические параметры соответствующих распределений, в частности значения C_n , соответствующие среднеарифметическому C_n (\bar{c}), медиане C_n (m) и 95-й процентилю C_n (95%). Все данные по каждому из 111 пАГ для обеих выборок были сведены в соответствующую таблицы. На основе полученных путем расчета величин C_n (\bar{c}), C_{ni} (m) и C_n (95%) для каждого из 111 пАГ для двух выборок были построены табл. 5.10, I, II, в которых для каждого пАГ (горизонтальные ряды) были представлены вычисленные величины C_n (\bar{c}), C_n (m) и 95-й процентилю C_n (95%). На рис. 5.17 и 5.18 каждое дискретное значение C_n (95%) в ранжированных вариационных рядах (ось Y) представляет собой расчетное осредненное значение величины 95-й процентилю C_{nk} (95%) ($1 \leq k \leq K$; $n = \text{const}$) для n -го пАГ в K -тестах ($K = 100$). Представление осредненных величин C_n (95%) в виде ранжированных рядов (рис. 5.19, 5.20) давало возможность идентификации пАГ-иммуоантагонистов для каждой выборки по критерию C_n (95%) и критерию «норма — аномалия» [85, 87].

Для дальнейших расчетов были использованы величины 95-й процентилю — C_n (95%). В частности, были построены ранжированные вариационные ряды величин C_n (95%) для обеих выборок I—II.

Результаты проведенных вычислений для двух выборок представлены в табл. 5.11 (I, II).

Сравнительный анализ величин C_n (95%) показал, что в топ-5 пАГ, к которым ИС гиперчувствительно, относятся: для европейской выборки (I) по убыванию «реактивности» ИС — *куриные яйца, коровье молоко, творог, йогурт, швейцарский сыр*, для «американской» выборки (II) соответственно — *куриные яйца, сыр чеддер, коровье молоко, йогурт, творог (cottage cheese)*. Различие в сравнении по 20 пАГ — порядка 70%.

4.2.5. Выводы

Полученные результаты скрининга двух различных выборок от двух популяций, по мнению авторов, показали, что разработанная методика, базирующаяся на применении многокомпонентного теста (ELISA IgG)_n, является рабочим инструментом исследования селективных выборок (по полу, возрасту, этническому происхождению, расе и т. д.) и показывает путь к разработке не только индивидуальных, но и общих (вернее, осредненных по выборке) диетологических рекомендаций для выбранной селективной выборки, учитывающих потенциальную «реактивность» ИС к ряду продуктов питания, наиболее характерных именно для данной селективной выборки.

Кроме этого, исследования селективных выборок позволяют создавать специальные скрининг-тест-панели для быстрого и дешевого тестирования отдельных составляющих данной выборки. Результаты подобных скрининг-исследований могут быть использованы в пищевой промышленности, занимающейся

выпуском массовых пищевых продуктов и их комбинаций и заинтересованной в выпуске продуктов питания и их сочетаний, обладающих минимальной с точки зрения потенциального иммунного конфликта «реактивностью» для определенных слоев населения.

Литература к главе 5

1. Сенцова Т. Б., Ревякина В. А., Денисова С. Н. и др. Маркеры апоптоза у детей раннего возраста с атопическим дерматитом и оценка эффективности диетотерапии // Иммунология, аллергология, инфектология, 2013, № 2, с. 32–37.
2. Burks A. W., Laubach S., Jones S. M. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment // Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2008, V. 121, N. 6, P. 1344–1350.
3. Добродеева Л. К., Штаборов В. А., Меньшикова Е. А. Толерантность к пищевым антигенам // Вестник уральской медицинской академической науки, 2017, т. 14, № 4, с. 341–354.
4. Grazia E. M., Marko D. et al. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome // Journal of Nutrition and Metabolism, 2012, N. 10, P. 1–7.
5. Gocki J., Bartuzi Z. Role of immunoglobulin G antibodies in diagnosis of food allergy // Postepy Dermatol Alergol., 2016, V. 33, N. 4, P. 253–256.
6. Hardman G., Hart G. Dietary advice based on food-specific IgG results // Nutrition & Food Science, 2007, V. 37, N. 1, P. 16–23.
7. Atkinson W., Sheldon T. A., Shaath N., Whorwell P. J. Food elimination based on IgG antibodies in irritable Bowel Syndrome: a randomised controlled trial // Gut., 2004, V. 53, P. 1459–1464.
8. Kalliomaki M. A. Food allergy and irritable bowel syndrome // Curr. Opin. Gastroenterol., 2005, V. 21, P. 708–711.
9. Drisko J., Bischoff B., Hall M., McCallum R. Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and prebiotics // J. Am. Coll. Nutr., 2006, V. 25, P. 514–522.
10. Guo H., Jiang T., Wang J. The Value of Eliminating Foods According to Food-Specific Immunoglobulin G Antibodies in Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea // J. Int. Med. Res., 2012, V. 40, N. 1, P. 204–210h.
11. Xiao N., Liu F., Zhou G., Sun M., Ai F., Liu Z. Food-specific IgGs Are Highly Increased in the Sera of Patients with Inflammatory Bowel Disease and Are Clinically Relevant to the Pathogenesis // Intern. Med., 2018, V. 57, N. 19, P. 2787–2798 (doi: 10.2169/internalmedicine.9377-17).

12. Drummond J., Ford D., Daniel S., Meyerink T. Vulvodinia and Irritable Bowel Syndrome treated with an elimination diet: a case report // *Integr. Med. (Encinitas)*, 2016, V. 15, N. 4, P. 42–47.
13. Hart G. Food-Specific IgG Guided Elimination Diet; Role in Irritable Bowel Syndrome? // *Int. J. Nutr. Sci. & Food Tech.*, 2017, V. 3, N. 4, P. 57–59.
14. Bentz S., Hausmann M., Paul S., Falk W., Obermeier F., Schölmerich J. et al. Clinical relevance of IgG antibodies against food antigen in Chron's disease - a double blind cross-over diet intervention study // *Book of abstract 15th annual United European Gastroenterology Week Paris, 2007*.
15. Bentz S., Hausmann M., Piberger H., Kellermeier S., Paul S., Held L. Clinical Relevance of IgG Antibodies against Food Antigens in Crohn's Disease: A Double-Blind Cross-Over Diet Intervention Study // *Digestion*, 2010, V. 81, P. 252–264.
16. Gunasekeera V., Mendall M. A., Chan D., Kumar D. Treatment of Crohn's disease with an IgG4-guided exclusion diet: A randomized controlled trial // *Digestive Diseases and Sciences*, 2016, V. 61, N. 4, P. 1148–1157.
17. Lewis J. E., Woolger J. M., Melillo A., Alonso Y., Rafatjah S. et al. Eliminating Immunologically — Reactive Foods from the Diet and its Effect on Body Composition and Quality of Life in Overweight Persons // *J. Obes. Weight los. Ther.*, 2012, V. 2, P. 112.
18. Gubur S., Determination of the Effect of the Elimination Diet Applied for Overweight and Obese People with Food Intolerance on Body Composition and Biochemical Parameters // *Braz. Arch. Biol. Technol.*, 2017, V. 60: e17160773 (<http://dx.doi.org/10.1590/1678-4324-2017160773>).
19. Neuendorf R., Corn J., Hanes D., Bradley R. Impact of Food Immunoglobulin G-Based Elimination Diet on Subsequent Food Immunoglobulin G and Quality of Life in Overweight/Obese Adults // *J. of Alternative and Complimentary Med.*, 2019, V. 25, P. 241–248.
20. Algera J., Colomier E., Simrén M. The Dietary Management of Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review of the Existing and Emerging Evidence // *Nutrients*, 2019, V. 11, N. 9, P. 2162 (doi: 10.3390/nu11092162).
21. Meltem O. et al. The Effect of Elimination Diet on Weight and Metabolic Parameters of Overweight or Obese Patients Who Have Food Intolerance // *Journal of food and nutrition research*, 2016, V. 4, N. 1, P. 1–5.
22. Alpay K., Ertas M., Orhan E. K., Ustay D. K. et al. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial // *Cephalgia*, 2010, V. 30, P. 829–837.
23. Aydinlar E. I., Dikmen P. Y., Tiftikci A., Saruc M. et al. IgG-Based Elimination Diet in Migraine Plus Irritable Bowel Syndrome. Headache // *The Journal of Head and Face Pain*, 2013, V. 53, P. 514–525.



24. Kwiatkowski L., Mitchell J., Langland J. Resolution of allergic rhinitis and reactive bronchospasm with supplements and food specific IgG elimination. A case report // *Altern. Ther. Health. Med.*, 2016, V. 22, N. 3, P. 24–28.
25. Pelsser L. M., Frankena K., Toorman J. et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial // *Lancet*, 2011, V. 377, P. 494–503.
26. Hart G. Food-specific IgG guided elimination diet; a role in mental health? // *BAOJ Nutrition*, 2017, V. 3, N. 3, P. 33.
27. Rueff D., Weber B., Lieners C., Amazzllag W. Immuno-nutrition // *Immunité.*, 2007, V. 13, P. 978–1073.
28. Kvehaugen A. S., Tveiten D. & Farup P. G. Is perceived intolerance to milk and wheat associated with the corresponding IgG and IgA food antibodies? A cross sectional study in subjects with morbid obesity and gastrointestinal symptoms // *BMC Gastroenterol* 18, 22 (2018) (<https://doi.org/10.1186/s12876-018-0750-x>).
29. Szilagyi A., Galiatsatos P., Xue X. Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases // *Nutr. J.*, 2016, V. 15, P. 67 (doi: 10.1186/s12937-016-0183-8).
30. Karakuła-Juchnowicz H., Szachta P., Opolska A., Moryłowska-Topolska J., Galecka M. et al. The role of IgG hypersensitivity in the pathogenesis and therapy of depressive disorders // *Nutr. Neurosci.*, 2017, V. 20, N. 2, P. 110–118.
31. Rudzki L., Pawlak D., Pawlak K. et al. Immune suppression of IgG response against dairy proteins in major depression // *Epub.*, 2017, Jul. 24, V. 17, N. 1, P. 268.
32. Wilders-Truschnig M., Mangge H., Lieners C., Gruber H. et al. IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles // *Exp. Clin. Endocrinol.*, 2008, *Diabetes*, V. 116, N. 4, P. 241–245.
33. Czaja-Bulsa G., Bulsa M., Gębala A. Food IgG4 antibodies are elevated not only in children with wheat allergy but also in children with gastrointestinal diseases // *BMC Gastroenterol.*, 2016, 16: 39.
34. Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H., Shapiro J. I., Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population // *Int. J. Med. Sci.*, 2016, V. 13, N. 1, P. 25–38 (doi: 10.7150/ijms.13800).
35. Pérez-Martínez P., Mikhailidis D. P., Athyros V. G., Bullo M. et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation // *Nutr. Rev.*, 2017, V. 75, N. 5, P. 307–326 (doi: 10.1093/nutrit/nux014).
36. Novikov P. S., Cherevko N. A., Skirnevskaja A. V., Kondakov S. E. et al. The Role of IL-17 in the Development of Food Hypersensitivity and Metabolic Disturbances // *Proceedings «Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: Innovative Technologies»*, V. 10, 2018, p. 309–314 (XXV World Congress

- on Rehabilitation in Medicine and Immunorehabilitation. Barcelona, Spain, April 20–23, 2018).
37. Новиков П. С., Черевко Н. А., Кондаков С. Э., Резапов Б. Р. и др. Гиперчувствительность к пищевым антигенам как предиктор развития метаболического синдрома // Цитокины и воспаление, 2016, т. 15, № 3–4, с. 280–284.
 38. Cherevko N., Novikov P., Kondakov S., Rozenshteyn A. et al. Influence of immunological tolerance to food antigens for the development of metabolic syndrome // Book of Abstracts, The V European Congress of Preventive, Regenerative and Anti-Aging Medicine, 8–10 Sept. 2016, St.-Petersburg, Russia, p. 29–31.
 39. Новиков П. С., Черевко Н. А. и др. Специфическая гиперчувствительность к пищевым антигенам- триггер развития анемии и гипотиреоза // Российский иммунологический журнал, 2017, т. 11 (20), № 4, с. 740–742.
 40. Бокарев И. Н. Метаболический синдром // Клиническая медицина, 2014, № 8, с. 71–76.
 41. Мурашев Б. Ю. Роль медиаторов воспаления в патогенезе метаболического синдрома: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. — Томск, 2015.
 42. Осихов И. А., Беспалова И. Д., Бычков В. А. и др. Нарушения межклеточных взаимодействий в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме // Бюллетень сибирской медицины, 2013, № 6, с. 144–153.
 43. Иванов В. В., Шахристова Е. В., Степовая Е. А. и др. Окислительный стресс: влияние на секрецию инсулина, рецепцию гормона адипоцитами и липолиз в жировой ткани // Бюллетень сибирской медицины, 2014, № 3, с. 32–39.
 44. Netzer N., Gatterer H., Faulhaber M., Burtcher M. et al. Hypoxia, Oxidative Stress and Fat. // Biomolecules, 2015, V. 5, N. 2, P. 1143–1150 (doi: 10.3390/biom5021143).
 45. Emanuela F., Grazia M., Marko D. et al. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome // Journal of nutrition and Metabolism, 2012, N. 10, P. 1–7.
 46. Турмова Е. П., Грачев Н. И., Чагина А. А. и др. Патогенетическая роль дисбаланса продукции цитокинов и гормонов жировой ткани при атеросклерозе // Медицинская иммунология, 2015, № 3, с. 204–206.
 47. Титов В. Н. Лептин и адипонектин в метаболизме метаболического синдрома // Клиническая медицина, 2014, № 4, с. 20–28.
 48. Шварц В. Адипонектин: патофизиологические аспекты // Патологическая физиология и экспериментальная медицина, 2009, № 3, с. 34–38.
 49. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6 // Цитокины и воспаление, 2009, № 3, с. 3–7.
 50. Шварц В. Синдром хронического воспаления в жировой ткани // Патологическая физиология и экспериментальная медицина, 2014, № 1, с. 85–90.
 51. Ворожко И. Н. Иммунологические маркеры прогноза эффективности диетотерапии у больных с пищевой аллергией: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. — Москва, 2012.



52. Розенштейн М. Ю., Розенштейн А. З., Кондаков С. Э., Черевко Н. А. Динамика специфических IgG к пищевым антигенам как персонифицированный маркер состояния иммунной системы человека // *MEDICUS*, № 4, с. 31–34.
53. Захаренко С. М., Фоминых Ю. А., Мехтиев С. Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром // *Гастроэнтерология*, 2011, № 3, с. 14–22.
54. Ussar S., Griffin N.W., Bezy O. et al. Interactions between Gut Microbiota, Host Genetics and Diet Modulate the Predisposition to Obesity and Metabolic Syndrome // *Cell Metabolism*, 2015, V. 22, P. 1–16.
55. Ногаллер А. М., Гушин И. С., Мазо В. К., Гмошинский И. В. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов. — М.: Медицина, 2008.
56. Черевко Н. А., Скирневская А. В., Розенштейн М. Ю., Новиков П. С. и др. Клинико-иммунологическая эффективность элиминации пищевых антигенов у детей с расстройством аутистического спектра // *Вопросы питания*, 2018, т. 17, № 1, с. 156–159.
57. Черевко Н. А., Скирневская А. В., Розенштейн М. Ю., Новиков П. С. и др. Особенности специфической гиперчувствительности к пищевым антигенам молочного и злакового кластеров у детей с расстройством аутистического спектра // *Бюллетень сибирской медицины*, 2018, т. 17, № 1, с. 159–166.
58. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
59. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка медицинских исследований. — СПб.: ВМедА, 2002.
60. Baran P., Hansen S., Waetzig G. H., Akbarzadeh M. et al. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6-soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6·sIL-6R·sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling // *J. Biol. Chem.*, 2018, V. 293, N. 18, P. 6762–6775 (doi: 10.1074/jbc.RA117.001163).
61. F.Emanuela, M.Grazia, D.Marko et al. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome // *Journal of nutrition and Metabolism*, 2012, N. 10, P. 1–7.
62. Exley M.A., Hand L., O'Shea D., Lynch L. Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity // *Journal of Endocrinology*, 2014, V. 223, N. 2, P. 41–48.
63. Andersen C.J., Murphy K. E., Fernandez M. L. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity // *Adv. Nutr.*, 2016, V. 7, N. 1, P. 66–75 (doi: 10.3945/an.115.010207).
64. Marques P., Collado A., Martinez-Hervás S., Domingo E. et al. Systemic Inflammation in Metabolic Syndrome: Increased Platelet and Leukocyte Activation, and Key Role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Axes in Arterial Platelet-Proinflammatory Monocyte Adhesion // *J. Clin. Med.*, 2019, V. 8, N. 5, P. 708 (doi: 10.3390/jcm8050708).
65. Бокова Т. А. Метаболический синдром у детей: Учеб. пособие. — Москва, 2013.

66. Барановский А. Ю., Назаренко Л. И., Райхельсон К. Л. Пищевая непереносимость: Учеб. пособие. — Санкт-Петербург, 2006.
67. Козлов А. И. Пища людей. — Фрязино: Век 2, 2005, 272 с.
68. Беспалова И. Д., Резанцева Н. В., Калюжин В. В. и др. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // Бюллетень сибирской медицины, 2013, № 2, с. 5–9.
69. Keil A. Parental autoimmune diseases associated with autism spectrum disorders in offspring // *Epidemiology*, 2010, V. 21, P. 805–808.
70. Christensen D. L., Baio J., Braun K. V. et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012 // *MMWR Surveill. Summ.*, 2016, V. 65, N. SS-3 (No. SS-3): 1–23. (doi: 10.15585/mmwr.ss6503a1).
71. Ashwood P., Krakowiak P. et al. Altered T cell responses in children with autism // *Brain Behav. Immun.*, 2011, V. 25, P. 840–849.
72. Ashwood P., Van de Water J. Is autism an autoimmune disease? // *Autoimmun. Rev.*, 2004, V. 3, N. 7–8, P. 557–562.
73. Buie T. The relationship of autism and gluten // *Clin. Ther.*, 2013, V. 35, N. 5, P. 578–583.
74. Sicherer S. H., Muñoz-Furlong A., Godbold J. H., Sampson H. A. US prevalence of self-reported peanut, tree nut and sesame allergy: 11-year follow-up // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, V. 125, N. 6, P. 1322–1326. (doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.029).
75. Severance E. G., Gressitt K. L., Alaedini A. et al. IgG dynamics of dietary antigens point to cerebrospinal fluid barrier or flow dysfunction in first-episode schizophrenia // *Brain Behav. Immun.*, 2015, V. 44, P. 148–158 (doi: <https://10.1016/j.bbi.2014.09.009>).
76. Murphy C. M., Wilson C. E., Robertson D. M., Ecker C. et al. Autism spectrum disorder in adults: diagnosis, management, and health services development // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2016, V. 12, P. 1669–1686 (doi: 10.2147/NDT.S65455).
77. 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.
78. Genus S. J., Lobo R. A. Gluten sensitivity presenting as a neuropsychiatric disorder // *Gastroenterol Res. Pract.*, 2014; 2014: 293206 (doi: <https://10.1155/2014/293206>).
79. Kalaydjian A. E., Eaton W. et al. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease // *Acta Psychiatr. Scand.*, 2006, V. 113, N. 2, P. 82–90.
80. Sategna-Guidetti C., Bruno M., Mazza E. et al. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1998, V. 10, N. 11, P. 927–931.



81. Lebwohl B., Ludvigsson J.F., Green P.H. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity // *BMJ*, 2015, V. 351: h4347 (doi: 10.1136/bmj.h4347).
82. Losurdo G., Principi M., Iannone A., Amoruso A. et al. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm // *World J. Gastroenterol.*, 2018, V. 24, N. 14, P. 1521–1530 (doi: 10.3748/wjg.v24.i14.1521).
83. Volpi N., Maccari F. Serum IgG responses to food antigens in the Italian population evaluated by highly sensitive and specific ELISA test // *J. Immunoessay Immunochem.*, 2008, V. 30, N. 1, P. 51–69.
84. Zeng Q., Dong S.-Y., Wu L.-X., Li H., Sun Z.-J., Li J.-B. et al. Variable Food-Specific IgG Antibody Levels in Healthy and Symptomatic Chinese Adults // *PLoS ONE*, 2013, 8 (1): e53612 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053612>).
85. Розенштейн М. Ю., Ихалайнен Е. С., Кондаков С. Э., Прокопцева О. С., Розенштейн А. З. Применение методологии неспецифических биосенсоров в иммунологии на примере интерпретации титров специфических IgG человека // *Вестник МГУ*, 2011, сер. 2 (Химия), т. 52, № 3, с. 233–239.
86. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. — McGraw-Hill, 1990.
87. Rozenshteyn A., Rozenshteyn M., Volkov A. Method of Analysis, Detection and Correction of Food Intolerance in Humans // WO 2009/035529 A1; US Patent Appl. 20100227340.

В качестве заключения

Предложенная вниманию читателей коллективная монография «Основы иммунодиетологии» является первой попыткой объединения кажущихся далекими областей науки — иммунологии и диетологии. Нашей целью было показать читателю логику построения персонализированных систем питания, создаваемых на основе диагностического теста *in vitro*, оценивающего воздействие отдельного пищевого монопродукта на иммунную систему конкретного человека. Получилось или нет — решать вам.

Убрать избыточную нагрузку (т.е. продукты питания, вызывающие сильный иммунный ответ) — это лучший путь разгрузить иммунитет и вернуть ему его удивительные возможности и растроченные силы для защиты нашего индивидуального организма от агрессивной внешней пищевой среды. Здоровая и активная иммунная система — это главная и чуть ли не единственная наша защита от многочисленных изменчивых вирусных инфекций, которыми пугает сегодняшний мир. Вирусы мутируют и распространяются гораздо быстрее, чем работает сложная, наполненная регуляторными формальностями система разработки и производства новых вакцин и антибиотиков.

Программа восстановления иммунной системы тоже требует времени, но потраченное время и усилия помогут благополучно пережить в будущем не одну эпидемию, не одну инфекцию, не одну перегрузку и не один стресс. Обратите внимание: в нашей книге мы не делаем разделения на больных и условно здоровых. Иммунологический тест, с нашей точки зрения, может быть использован всеми. Хороший иммунитет — это долгая активная жизнь. Эта роскошь доступна только тем, кто в современном мире идеально адаптирован к той пищевой среде, которую мы сами себе можем создать.

Трудно представить, во что превратится в будущем диетология, которая в XXI веке становится все более персонализированной. Зоны роста персонализированного подхода уже появились: это расшифровка генома человека и проведение генетических тестов, выясняющих априорную генетическую предрасположенность не всего человечества, а каждого конкретного человека к определенным видам продуктов питания; это исследование микробиома, генетических особенностей и разнообразия микробиоты, населяющей кишечник каждого человека, ее влияния на состояние интестинального барьера и на процессы переваривания пищи; это проведение химических анализов для определения недостатка макро- и микронеорганических нутриентов; это, наконец, учет воздействия пищи на иммунную систему человека, не только больного, но и здорового.

Персонализированная диетология дает рекомендации не всему человечеству, а каждому конкретному человеку, представителю определенного этноса



с исторически сложившейся культурой и рационом питания на основе современных высокотехнологичных лабораторных тестов.

По нашему мнению, в ближайшее десятилетие маркером таких персонализированных рекомендаций будет исследование индивидуального иммунного отклика на продукты питания или, другими словами, исследование процессов взаимодействия антигенов пищи с иммунной системой конкретного человека. Работы, посвященные созданию специализированных систем питания (immunonutrition) с учетом взаимодействия принимаемой пищи и иммунной системы конкретного пациента, уже начались по всему миру, особенно для людей с ослабленной иммунной системой, например онкологических больных. Все это показывает важность и перспективность иммунодиетологии как научного направления.

Авторы

Розенштейн Аркадий Зильманович, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник ImmunoHealth Int. LLC (New York, USA).

Кондаков Сергей Эмильевич, доктор фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник МГУ имени М. В. Ломоносова (Москва, Россия).

Розенштейн Марина Юзэфовна, кандидат медицинских наук, член Американской ассоциации нутрициологов (ANA), ведущий специалист ImmunoHealth Int. LLC (New York, USA).

Черевко Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии и аллергологии Сибирского государственного медицинского университета (Томск, Россия).

Для заметок

Производство книг на заказ
Издательство «ТЕХНОСФЕРА»
125319, Москва, а/я 91
тел.: (495) 234-01-10
e-mail: knigi@technosphaera.ru

Реклама в книгах:

- модульная
- статьи

Подробная информация о книгах на сайте
<http://www.technosphaera.ru>

ОСНОВЫ ИММУНОДИЕТОЛОГИИ

**А.З. Розенштейн, С.Э. Кондаков,
М.Ю. Розенштейн, Н.А. Черевко**

Компьютерная верстка – ИП Автушенко Р.В.
Дизайн – Н.И. Семячкина
Ответственный за выпуск – С.А. Орлов

Подписано в печать 06.05.2020
Формат 70×100/16
Гарнитура «Ньютон»
Печ. л. 16. Тираж 1000 экз. Зак. № G-2218
Бумага офсет №1, плотность 80 г/м²

Издательство «ТЕХНОСФЕРА»
Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 2

Отпечатано в типографии ООО «Буки Веди»
117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19, этаж 2, ком. 6Д, оф. 202
Тел.: (495) 926-63-96, www.bukivedi.com, info@bukivedi.com