УДК 616.343+611.341+641.1+612.398+616-07+616.39+665.12+616.899.3-053.2-056.54

ПРОНИЦАЕМОСТЬ КИШЕЧНИКА И УРОВЕНЬ ОПИОИДНЫХ ПЕПТИДОВ ГЛЮТЕНА У ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ

© Ирина Анатольевна Бавыкина, Александр Алексеевич Звягин, Дмитрий Вадимович Бавыкин

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Контактная информация:
Ирина Анатольевна Бавыкина — к.м.н., старший научный сотрудник. E-mail: i-bavikina@yandex.ru

Поступила: 15.04.2022 **Одобрена: 30.09.2022** **Принята к печати: 28.10.2022**

Резюме. *Введение.* Использование диетологических подходов в качестве дополнительного метода терапии расстройств аутистического спектра (РАС) остается спорным и до конца не решенным вопросом современной медицины. Теория экзорфиновой интоксикации лежит в основе гипотезы о наличии взаимосвязи непереносимости глютена и аутизма. Проникновение в кровь негидролизованных белков (глютен) на фоне повышенной проницаемости тонкой кишки и их негативное влияние на нервную систему является основой для патофизиологической реализации данной гипотезы. *Цели и задачи.* Выявить взаимосвязь между концентрацией интестинального белка, связывающего жирные кислоты, и уровнем глиадоморфина у детей с РАС в зависимости от приверженности к безглютеновой диете (БГД). *Материалы и методы.* 85 детям в возрасте от 3 до 15 лет с установленным диагнозом РАС определены уровни интестинального белка, связывающего жирные кислоты, глиадоморфина и антител к деамидированным пептидам глиадина в крови методом иммуноферментного анализа. 1-ю группу составили 36 детей на строгой БГД не менее 6 месяцев, 2-ю группу — 49 пациентов, не ограничивающих употребление глютена. *Результаты.* У детей с РАС, придерживающихся БГД, достоверно ниже средние значения I-FABP и глиадоморфина, чем у пациентов с РАС, употребляющих глютен (156,2±102,16 пг/мл vs 528,26±255,95 пг/мл и 0,98±1,27 нг/мл vs 1,68±0,97 нг/мл соответственно). При повышении проницаемости кишечника у детей с РАС вне зависимости от стиля питания наблюдается увеличение уровня глиадоморфина в крови. *Выводы*. При дополнении терапевтического курса аутизма БГД необходимо учитывать индивидуальную непереносимость глютена и проводить всестороннее обследование для уточнения необходимости назначения диеты.

Ключевые слова: *безглютеновая диета; глиадоморфин; интестинальный белок, связывающий жирные кислоты; дети; аутизм.*

INTESTINAL PERMEABILITY AND LEVELS OF OPIOID PEPTIDES GLUTEN IN CHILDREN WITH AUTISM

© Irina A. Bavykina, Alexander A. Zvyagin, Dmitry V. Bavykin

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 394036, Voronezh, Studencheskaya str., 10

Contact information:
Irina A. Bavykina — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher. E-mail: i-bavikina@yandex.ru

Received: 15.04.2022 **Revised: 30.09.2022** **Accepted: 28.10.2022**

Abstract. *Introduction.* The use of dietary approaches as an additional method of therapy for autism spectrum disorders remains a controversial and unresolved issue of modern medicine. The theory of exorphin intoxication underlies the hypothesis that there is a relationship between gluten intolerance and autism. The penetration of non-hydrolyzed proteins (gluten) into the blood against the background of increased permeability of the small intestine and their negative effect on the nervous system is the basis for the pathophysiological implementation of this hypothesis. *Goals and objectives*. To identify the relationship between the concentration of intestinal protein binding fatty acids and the level of gliadomorphin in children with ASD, depending on adherence to a gluten-free diet. *Materials and methods*. 85 children aged 3 to 15 years with an established diagnosis of ASD, 36 of whom used HD for at least 6 months (group 1) and 49 people with ASD that do not restrict the use of gluten (group 2), the level of I-FABP, antibodies to deamidated gliadin peptides and gliadomorphin in the blood was determined by enzyme immunoassay. *Results*. In children with ASD adhering to HD, the mean values of I-FABP and gliadomorphin were significantly lower than in patients with ASD consuming gluten (156.2±102.16 pg/ml vs 528.26±255.95 pg/ml and 0.98±1.27 ng/ml vs 1.68±0.97 ng/ml, respectively). With an increase in intestinal permeability in children with ASD, regardless of the diet style, there is an increase in the level of gliadomorphine in the blood. *Conclusions*. When supplementing the therapeutic course of autism with HD, it is necessary to take into account individual gluten intolerance and conduct a comprehensive examination to clarify the need for a diet.

Key words: *gluten-free diet; gliadomorphin; intestinal protein binding fatty acids; children; autism.*

ISSN 2221-2582

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (РАС) относятся к широко распространенной патологии, и их частота ежегодно возрастает во всем мире. Разработка перспективных способов диагностики, лечения и реабилитации пациентов с РАС — приоритетное направление научных исследований, но стоит признать, что этиология и патогенез данного заболевания остаются неясными [1, 2].

В связи с массивом данных, которые подтверждают наличие гастроэнтерологической симптоматики у детей с РАС, и неопределенной позицией относительно патогенетических аспектов возникновения аутизма в качестве дополнительного способа терапии часто включают безглютеновую диету (БГД) [3–5]. Теория экзорфиновой интоксикации лежит в основе гипотезы о наличии взаимосвязи непереносимости глютена и аутизма. Проникновение в кровь негидролизованных белков (глютен) на фоне повышенной проницаемости тонкой кишки, и их негативное влияние на нервную систему является основой для патофизиологической реализации данной гипотезы [6, 7]. Еще в 2004 году выдвинута идея о том, что повышение проницаемости тонкой кишки и нарушение пищеварения лежат в основе опиоидной гипотезы [8]. P.D. Eufemia и соавт. выявили повышенную проницаемость тонкой кишки практически у половины детей с РАС при сравнении с пациентами контрольной группы, где проницаемость тонкой кишки не была повышена ни у одного ребенка [9]. Изучение диагностической ценности нового лабораторного показателя — интестинального белка, связывающего жирные кислоты (ИБСЖК). Имеющийся опыт и научные данные показывают, что маркер применим в качестве неинвазивного метода диагностики повышенной проницаемости кишечника [10–13].

Ученые считают, что нарушение переваривания глютена влияет на продукцию глиадорфина, проникновение которого в головной мозг порождает интерференцию передачи сигнала, воздействующего на коммуникативные способности, социальное взаимодействие и когнитивное функционирование [14, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить взаимосвязь между концентрацией интестинального белка, связывающего жирные кислоты, и уровнем глиадоморфина у детей с РАС в зависимости от приверженности к безглютеновой диете.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие 85 пациентов с установленным диагнозом РАС в возрасте от 3 до 15 лет. В 1-ю группу включены 36 детей, приверженных к соблюдению БГД более чем 6 месяцев (средний возраст 6,8±3,0 лет). Во 2-ю группу вошли 49 человек с РАС, не ограничивающих глютен в рационе (средний возраст 6,2±2,6 лет). В венозной крови, взятой из локтевой вены утром натощак, пациентам определялась концентрация ИБСЖК, антител к деамидированным пептидам глиадина и глиадоморфина методом иммуноферментного анализа.

Статистический анализ выполнен с помощью статистических программ Statistica 10.0. Использовались методы описательной статистики и корреляционного анализа, построения многомерных моделей. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Проводимое исследование одобрено локальным этическим комитетом. Родителями давалось письменное информированное согласие на участие детей в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов первой группы значения антител к деамидированным пептидам глиадина (IgA АТ к DPG) расположились в интервале 0,27–6,76 ед./мл при среднем показателе 2,69±0,33 и медиане 2,42 [1,34; 3,93] ед./мл. У детей второй группы минимальный уровень показателя составил 0,08, а максимальный — 6,97 ед./мл, среднее значение — 2,48±0,21, медиана — 2,23 [1,22; 3,47] ед./мл (рис. 1).

Значения ИБСЖК у детей 1-й группы располагались в интервале 48,23–521,1 пг/мл, среднее значение составило 156,2±102,16 пг/мл, медиана — 107,4 пг/мл, в то время как среднее значение ИБСЖК у пациентов с РАС, не имеющих ограничений в питании, было значительно выше и определялось на уровне 528,26 пг/мл (m=36,56) при минимальном значении 70,5 пг/мл, максимальном — 1115 пг/мл, медиана вычислена на уровне 601 [295,7; 715,3] пг/мл.

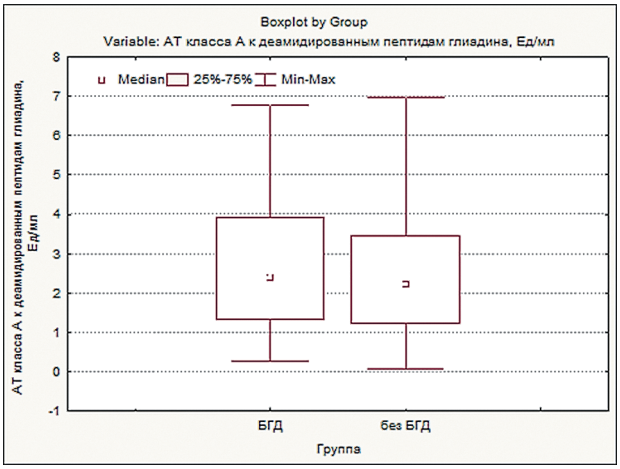


Рис. 1. Уровень антител IgA к деамидированным пептидам глиадина в группах исследования

При проведении исследования установлено, что у детей с РАС, приверженных к использованию БГД, показатели глиадоморфина находятся в интервале 0,12–6,42 нг/мл, среднее значение составляет 0,98±1,27 нг/мл, медиана — 0,61 нг/мл. Присутствие опиоидных пептидов глиадина при соблюдении БГД может объясняться употреблением «скрытого глютена» или нестрогим ее соблюдением. Показатели глиадоморфина у пациентов 2-й группы диагностированы в промежутке от 0,18 до 4,03 нг/мл, среднее значение составило 1,68±0,97 нг/мл, медиана — 1,6 нг/мл.

При проведении статистического анализа выявлена средняя корреляция между ИБСЖК и глиадоморфином у пациентов 1-й группы (r=0,664). Аналогичные данные получены и во 2-й группе, где вычислено r=0,30 при сопоставлении уровней ИБСЖК и глиадоморфина.

Следовательно, можно говорить о том, что при повышении проницаемости тонкой кишки у детей с РАС, вне зависимости от использования БГД, увеличивается уровень глиадоморфинов в сыворотке крови, но при исключении глиадина из рациона питания концентрация ИБСЖК и опиоидного пептида глиадина статистически значимо снижается (p <0,05).

При проведении дальнейшего анализа нами объединены группы и построены модели многомерных поверхностей с целью увеличения числа наблюдений и повышения уровня объективности выводов. При построении графика можно заметить, что при низких показателях глиадоморфина значения ИБСЖК держатся на уровне ниже 200 при любой концентрации уровня антител к деамидированным пептидам глиадина. Однако при увеличении уровня глиадоморфина происходит резкий рост ИБСЖК при параллельном возрастании значений антител (рис. 2).

ВЫВОДЫ

1. У всех детей с РАС, принимавших участие в исследовании, концентрация антител к деамидированным пептидам глиадина находится в пределах нормы.

2. У детей с РАС, приверженных к использованию БГД, значения ИБСЖК (156,2±102,16 пг/мл vs 528,26±255,95 пг/мл) и глиадоморфина (0,98±1,27 нг/мл vs 1,68 ±0,97 нг/мл) достоверно ниже, чем у пациентов с РАС, не имеющих ограничений в питании.

3. При увеличении проницаемости тонкой кишки у пациентов с РАС повышается уровень глиадо-

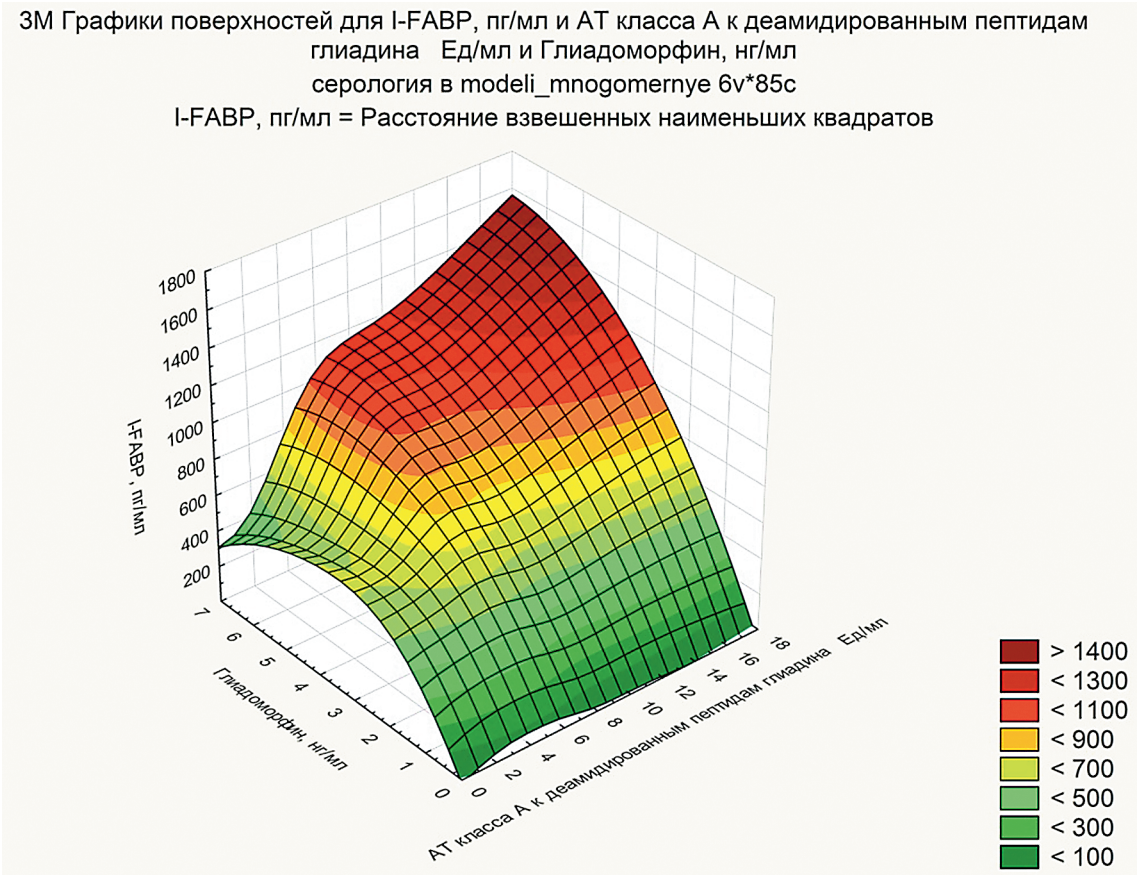


Рис. 2. Поверхность I-FABP/антитела IgA к деамидированным пептидам глиадина/глиадоморфин

морфинов (у пациентов с РАС, использующих БГД, r=0,664; у детей с РАС, не приверженных к соблюдению БГД, r=0,30).

4. Полученные результаты подтверждают теорию/возможность экзорфиновой интоксикации развития РАС, которая может быть патогенетически значимой для части больных с РАС, что необходимо учитывать, реализуя индивидуальный подход к назначению элиминационных диет.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Autism spectrum disorders. Accessed June 6, 2018. Доступ 6 ноября 2020. Адрес: https://www.who.int/me-diacentre/factsheets/autism-spectrum disorders/ru.
2. Виноградова К.Н. Этиология расстройств аутистического спектра. Современная зарубежная психология. 2014; 3 (4): 112–31.
3. Новикова В.П., Яковенко А.Е., Воронцов П.В. и др. Микробиота тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического спектра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 2 (198): 5–11.
4. Звягин А.А., Бавыкина И.А. Использование диетологических подходов в лечении расстройств аутистического спектра у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (6): 171–6.
5. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Бавыкин Д.В. Гастроэнтерологическая симптоматика у детей с расстройствами аутистического спектра. Вопросы детской диетологии. 2018; 16 (2): 52–5.
6. Саванович И.И., Третьяк И.Г. Нарушение толерантности к глютену и казеину у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2015; 1 (19): 106–13.
7. Чеснокова Е.А., Сарычева Н.Ю., Дубынин В.А., Каменский А.А. Опиоидные пептиды, получаемые с пищей, и их влияние на нервную систему. Успехи физиологических наук. 2015; 46 (1): 22–46.
8. Shattock P., Hooper M., Waring R. Opioid peptides and dipeptidy 1 peptidase in autism. Dev Med Child Neurol. 2004; 46: 357.
9. Eufemia R., Celli M., Finocchiaro R. et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. Acta Paediatr. 1996; 85: 1076.
10. Buurman W.A. et al. Celiac Disease Study Group. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP. Sci Rep. 2017; 7(1): 8671.
11. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Настаушева Т.Л., Бавыкин Д.В. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65 (6): 29–33.
12. Хавкин А.И., Новикова В.П., Шаповалова Н.С. Перспективные неинвазивные биомаркеры: интестинальные белки в диагностике повреждений слизистой оболочки кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 4 (188): 155–60.
13. Хавкин А.И., Жирнова С.А., Новикова В.П. Биологическое и клиническое значение интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в клинической практике. Вопросы детской диетологии. 2020; 18 (1): 56–62.
14. Trivedi M.S., Shah J.S., Mughairy S.A. et al. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2014; 25(10): 1011–8.
15. Полетаев А.Б., Полетаева А.А., Хмельницкая А.В. Изменения в опиатной системе у детей, страдающих аутизмом. Возможные причины и следствия. Клиническая патофизиология. 2016; 22(1): 48–54.

REFERENCES

1. Autism spectrum disorders. Accessed June 6, 2018. [dostup 6 noyabrya 2020] Adres: https://www.who.int/me-diacentre/factsheets/autism-spectrum disorders/ru.
2. Vinogradova K.N. Etiologiya rasstroystv autisticheskogo spectra [Etiology of autism spectrum disorders]. Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya. 2014; 3 (4): 112–31. (in Russian).
3. Novikova V.P., Yakovenko A.Ye., Vorontsov P.V. i dr. Mikrobiota tonkoy kishki u detey s rasstroystvami autisticheskogo spectra [Small intestine microbiota in children with autism spectrum disorders]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022; 2 (198): 5–11. (in Russian).
4. Zvyagin A.A., Bavykina I.A. Ispol'zovaniye diyetologicheskikh podkhodov v lechenii rasstroystv autisticheskogo spektra u detey [The use of nutritional approaches in the treatment of autism spectrum disorders in children]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2019; 98 (6): 171–6. (in Russian).
5. Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Bavykin D.V. Gastroenterologicheskaya simptomatika u detey s rasstroystvami autisticheskogo spectra [Gastroenterological symptoms in children with autism spectrum disorders]. Voprosy detskoy diyetologii. 2018; 16 (2): 52–5. (in Russian).
6. Savanovich I.I., Tret'yak I.G. Narusheniye tolerantnosti k glyutenu i kazeinu u detey s rasstroystvami autisticheskogo spektra: obzor literatury [Impaired tolerance to gluten and casein in children with autism spectrum disorders: a review of the literature].

Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya. 2015; 1 (19): 106–13. (in Russian).
7. Chesnokova Ye.A., Sarycheva N.Yu., Dubynin V.A., Kamenskiy A.A. Opioidnyye peptidy, poluchayemyye s pishchey, i ikh vliyaniye na nervnuyu sistemu [Dietary opioid peptides and their effects on the nervous system]. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2015; 46 (1): 22–46. (in Russian).
8. Shattock P., Hooper M., Waring R. Opioid peptides and dipeptidy 1 peptidase in autism. Dev Med Child Neurol. 2004; 46: 357.
9. Eufemia R., Celli M., Finocchiaro R. et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. Acta Paediatr. 1996; 85: 1076.
10. Buurman W.A. et al. Celiac Disease Study Group. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP. Sci Rep. 2017; 7(1): 8671.
11. Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Nastausheva T.L., Bavykin D.V. Intestinal'nyy belok, svyazyvayushchiy zhirnyye kisloty, kak perspektivnyy marker pronitsayemosti tonkoy kishki [Intestinal fatty acid binding protein as a promising marker of small intestine permeability]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2020; 65 (6): 29–33. (in Russian).
12. Khavkin A.I., Novikova V.P., Shapovalova N.S. Perspektivnyye neinvazivnyye biomarkery: intestinal'nyye belki v diagnostike povrezhdeniy slizistoy obolochki kishechnika [Promising non-invasive biomarkers: intestinal proteins in the diagnosis of damage to the intestinal mucosa]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021; 4 (188): 155–60. (in Russian).
13. Khavkin A.I., Zhirnova S.A., Novikova V.P. Biologicheskoye i klinicheskoye znacheniye intestinal'nogo belka, svyazyvayushchego zhirnyye kisloty, v klinicheskoy praktike [Biological and clinical significance of the intestinal protein that binds fatty acids in clinical practice]. Voprosy detskoy diyetologii. 2020; 18 (1): 56–62. (in Russian).
14. Trivedi M.S., Shah J.S., Mughairy S.A. et al. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2014; 25(10): 1011–8.
15. Poletayev A.B., Poletayeva A.A., Khmel'nitskaya A.V. Izmeneniya v opiatnoy sisteme u detey, stradayushchikh autizmom [Changes in the opiate system in children with autism]. Vozmozhnyye prichiny i sledstviya. Klinicheskaya patofiziologiya. 2016; 22(1): 48–54. (in Russian).