

НОВЫЙ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К СОЗДАНИЮ ПЕРСониФИЦИРОВАННОЙ ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ДИЕТЫ ПРИ ПИЩЕВОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ III ТИПА

Розенштейн М.Ю.¹, Розенштейн А.З.¹, Кондаков С.Э.², Черевко Н.А.³

¹ Клиника *ImmunoHealth*, г. Нью-Йорк, США

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия

³ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

РЕЗЮМЕ

Предложен новый методологический подход к обработке и дана интерпретация данных от многокомпонентного иммуносорбентного ферментного анализа ELISA IgG. Показана возможность определения критерия «норма-патология» на основе исследования вида функции распределения плотности вероятности IgG иммунных откликов в интегральном IgG-иммунном ответе. Показана возможность унифицированной диагностики гиперчувствительности III типа у пациентов с различными уровнями пищевой дезадаптации и симптомов патологических реакций на пищевые антигены.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пищевая непереносимость, иммуносорбентный ферментный анализ, иммуноглобулины G, иммунопатологические реакции III типа, пищевая дезадаптация, тест ELISA IgG.

Пищевая непереносимость (ПН), или гиперчувствительность к пищевым антигенам, определяется как совокупность иммунопатологических реакций, возникающих в человеческом организме при «пищевой дезадаптации» – несоответствии рациона питания генетически и клинически обусловленным физиологическим возможностям пищеварительной системы конкретного организма [1–3]. Особую роль в ПН играют иммунопатологические реакции III типа, связанные с образованием иммунокомплексных соединений в тканях и в крови, являющиеся основным механизмом защитных реакций иммунной системы, поддерживающих элиминацию антигена любого происхождения, попавшего во внутреннюю среду организма [4]. Процессы нарушения иммунологической толерантности к пищевому антигену (пАГ) связаны с функциональными и микробиотическими дисбалансами эпителиального барьера кишечника, активности толл-рецепторов дендритных клеток, макрофагов, В-лимфоцитов и приводят к активному транскитозу недорасщепленных до мономеров пищевых антигенов во

внутреннюю среду. Элиминация подобных пАГ происходит посредством образования иммунных комплексов (ИК) в составе пАГ-специфические антитела (сАТ) – комплемент, где сАТ представлены субклассами иммуноглобулинов класса G (IgG), являющихся базовыми маркерами иммунопатологических реакций III типа. Физико-химические свойства образованных ИК определяются их размерами, зависящими от количества участвующих сАТ, связанных с пАГ и компонентами системы комплемента.

При нормальном метаболизме элиминация подобных ИК предусматривает их фиксацию и дальнейшее выведение пАГ из организма с привлечением механизмов фагоцитоза. Однако в ситуации, когда некая критическая доза недорасщепленных до мономеров пАГ постоянно попадает в кровеносную систему, концентрация циркулирующих и фиксированных ИК может достигать уровня, при котором физиологические системы элиминации организма не справляются с избыточной антигенной нагрузкой. В условиях нарушенной иммунологической толерантности, недорасщепленные до мономеров пАГ инициируют и поддерживают хроническую рециркуляцию средне- и

✉ Черевко Наталья Анатольевна, тел. 8-913-820-5052; e-mail: chna@0370.ru

низкомолекулярных ИК, а также АТ-зависимую цитотоксичность с развитием локальных и системных воспалительных процессов с возможным сопутствующим поражением эпителиальных и эндотелиальных барьеров, паренхиматозных органов, тканей и др.

До настоящего времени остается много нерешенных вопросов о дозозависимой роли «защитных» и «патогенных» ИК в развитии клинически отсроченных реакций воспаления и инициации патогенеза известных иммунокомплексных заболеваний, на первый взгляд, не связанных с процессом неэффективного пищеварения (витилиго, тиреоидит, артрит, сахарный диабет, ожирение, энцефалопатия, мигрень и т.д.). Тем не менее, исследования последних лет (в том числе double-blind studies) актуализируют корреляционную связь диагностируемых на основе теста ELISA IgG продуктов – антагонистов с особенностями патогенеза иммуноопосредованных хронических заболеваний [5–17]. В пользу существования подобной связи свидетельствуют многочисленные факты наблюдения положительной клинической картины, вплоть до полного исчезновения симптомов различных неинфекционных хронических заболеваний, в результате использования персонализированной «элиминационной диеты» как нефармакологического инструмента. При этом снижение активности клинических симптомов заболеваний в результате исключения из рациона продуктов – антагонистов, поставлявших соответствующие пАГ, совпадает с периодом полураспада (21–24 дня) и полного распада (3–4 мес), специфических к данным пАГ антител субклассов IgG [18].

Несмотря на существенный прогресс в диагностике ПН, опосредованной иммунопатологическими реакциями III типа на основе теста ELISA IgG, используемые в практике методологические подходы к созданию персонализированных элиминационных диет недостаточно корректны и требуют унифицирования и стандартизации методологии тестирования [3, 19–21]. Практически полное отсутствие работ в этом направлении усиливает позиции оппонентов методологии и лишает врачей возможности широкого использования в клинической практике высокоэффективного и неагрессивного инструмента, не связанного с использованием фармакологических средств.

Целью работы является обоснование унифицированной методологии тестирования ПН, обусловленной иммунопатологическими реакциями III типа, на основе корректной физической модели эксперимента и строгого математического подхода к обработке результатов теста.

В основе теста ELISA IgG лежит набор пАГ, сорбированных в тест-системе [22]. Совокупность тести-

руемых пАГ строго детерминирована и состоит из представительной выборки пАГ размером N , полученной на основе частотной селекции из генеральной совокупности пАГ размером N_0 ($N < N_0$), в биологическом смысле отражающей пищевую среду тестируемого пациента. Используемые в лабораторной практике стандартные иммунологические панели с сорбированными в лунках пАГ ($N \sim 100$) в первом приближении позволяют удовлетворять критерию представительности [23]. Следование данному критерию делает тест ELISA IgG априорно многокомпонентным, состоящим из N отдельных элементарных (ELISA IgG) $_n$ тестов ($1 \leq n \leq N$), при этом результат теста, представляющий собой N независимых, но связанных между собой логикой формирования тест-системы элементарных (IgGi) $_n$ иммунных откликов от N тестируемых пАГ, может быть представлен дискретным вариационным рядом вида:

$$C_{in}(\text{пАГ})_n = C_{i1}(\text{пАГ})_1, C_{i2}(\text{пАГ})_2, \dots, C_{iN}(\text{пАГ})_N, \quad (1) \\ (1 \leq n \leq N),$$

где C_{in} – регистрируемая в тесте величина; (пАГ) $_n$ – n -й пищевой антиген; i – индекс специфических к n -му антигену i -антител.

Конечный результат многокомпонентного теста вида (1), построенный в координатах «пАГ – «(IgGi) $_n$ иммунный отклик» представлен на рис. 1.



Рис. 1. Результаты теста (ELISA IgGi) $_n$ в координатах «(пАГ) $_n$ – (IgGi) $_n$ иммунный отклик»

Исходя из целей тестирования и логики формирования тест-системы с пАГ, результат теста (ELISA IgGi) $_n$ должен рассматриваться как цельный персонафици-

рованный «(IgGi)_n иммунный ответ», представляющий собой интегральную реакцию иммунной системы конкретного человека на *N* тестируемых пАГ. Каждый элементарный «(IgGi)_n иммунный отклик» (рис. 1), определяемый через измеряемую в эксперименте (ELISA IgG)_n величину оптической плотности (ОП)_n, пропорционален концентрации специфических к *n*-му антигену *i*-антител, т.е. иммуноглобулинов класса G (IgGi) в составе ИК, образованных на базе прореагировавших пар «(АГ)_n – «(IgGi)» [22]. При этом концентрация общих IgG в образце сыворотки крови *in vitro*, как и в ситуации *in vivo*, может варьироваться в широком диапазоне величин, не влияя на процесс измерения. Полученные в реальном эксперименте величины (ОП)_n при использовании калибровочной кривой представляются в виде концентрации общего IgG, мг/мл [22, 24].

В графической интерпретации интегральный результат многокомпонентного теста (ELISA IgGi)_n может быть представлен в координатах «(пАГ)_n – «(IgGi)_n отклик» (см. рис. 1) ранжированного вариационного ряда (рис. 2) и в виде функции распределения плотности вероятности (ФРПВ) «(IgGi)_n иммунных откликов в пределах диапазона измерений» (рис. 3).

Важнейшей задачей тестирования на основе (ELISA IgG)_n является нахождение критерия «норма – патология», позволяющего лечащему врачу детектировать «продукты-антагонисты» и строить персонализированную «элиминационную диету».

При этом главной методологической проблемой обработки результатов теста, представленных в виде (1) с целью нахождения критерия «норма – патология» для тестируемого набора пАГ, является тот факт, что

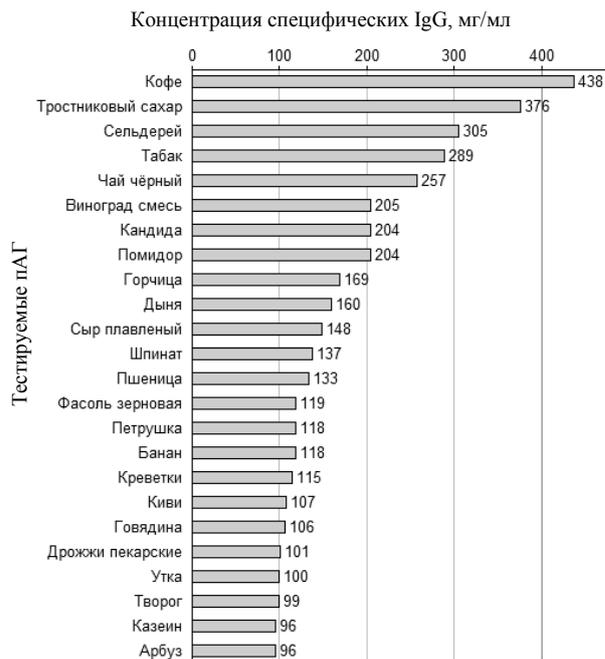


Рис. 2. Ранжированный вариационный ряд «(IgGi)_n иммунных откликов» больной П.

абсолютная величина элементарного иммунного отклика от *n*-го пАГ не коррелирует с клинической картиной, а переменные величины в выражении (1) меняют свою физическую природу при изменении порядкового номера *n*. Поэтому использование «зональных моделей» или искусственно введенных критериев

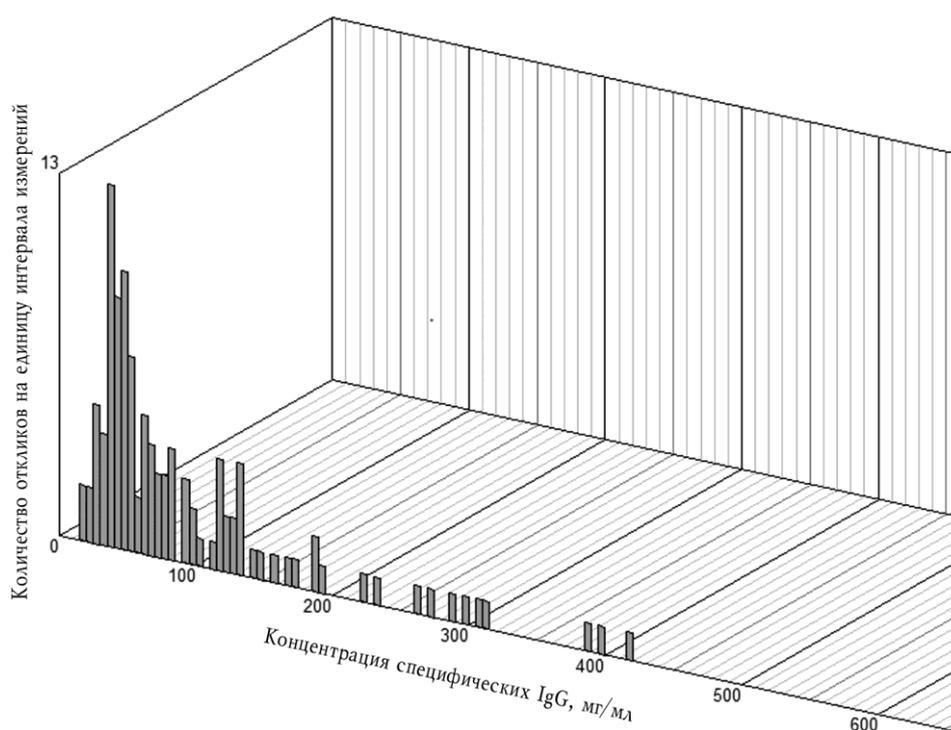


Рис. 3. Вид частотного спектра «(IgGi)_n иммунных откликов» в пределах диапазона измерений

некорректно и приводит к существенным погрешностям в определении критерия «норма – патология» [20]. Отметим также, что члены ряда (1) представляют собой регистрируемые иммунные отклики от ПАГ различной физической природы. Это означает, что ряд (1) не может быть представлен набором случайных значений одной физической величины. Это обстоятельство делает некорректным применение к подобному ряду известных методов математической статистики [25].

Корректное определение критерия «норма – патология» для результатов теста (ELISA IgG)_n, записываемых в виде ряда (1), возможно при следующем подходе. Из математической теории обработки результатов экспериментов известно, что первичным и наиболее корректным с математической и физической точек зрения инструментом для получения информации о неизвестном объекте на основе наблюдаемых случайных откликов, являющихся следствием взаимодействия объекта с ансамблем возмущающих физических факторов, представляется информация о виде ФРПВ регистрируемых откликов в диапазоне шкалы измерений [25]. В случае с тестом (ELISA IgG)_n, исследуемый объект представлен ансамблем специфических к тестируемым ПАГ иммуноглобулинов Gi, возмущающим фактором – набор ПАГ. Регистрируемыми величинами являются значения оптических плотностей (ОП)_n, пропорциональные концентрации пар «(ПАГ)_n–(сАТ)_n».

Для исследования статистических характеристик ФРПВ было проведено сравнение результатов тестов ELISA IgG, полученных при тестировании статистически значимых выборок ($M \gg 1000$) пациентов. Тестирование выполнялось с использованием различных тест-систем, отличающихся наборами ПАГ, для различных популяций в США, Европейском Союзе и РФ. Проведенное исследование показало, что вне зависимости от типа используемой тест-системы и набора тестируемых ПАГ, частотный спектр «(IgGi)_n иммунных откликов» имеет статистически значимо наблюдаемую структуру, состоящую из сплошной части спектра, сосредоточенной в области малых величин иммунных реакций и дискретных откликов, распределенных по всей шкале измерений (рис. 4).

Характерная структура частотного спектра «(IgGi)_n иммунных откликов» (рис. 4) позволяет предположить, что иммунная система человека в подавляющем большинстве случаев относительно слабо реагирует на различие в физико-химических и «аллергенных» свойствах большинства из тестируемых ПАГ. Данный эффект проявляется в виде наличия сплошной части спектра «(IgGi)_n иммунных откликов», сосредоточенной в области малых значений амплитуд иммунных реакций (рис. 4), или монотонной области ранжированного ряда (рис. 5) для подавляющего большинства регистрируемых персонифицируемых «(IgGi)_n иммунных ответов».

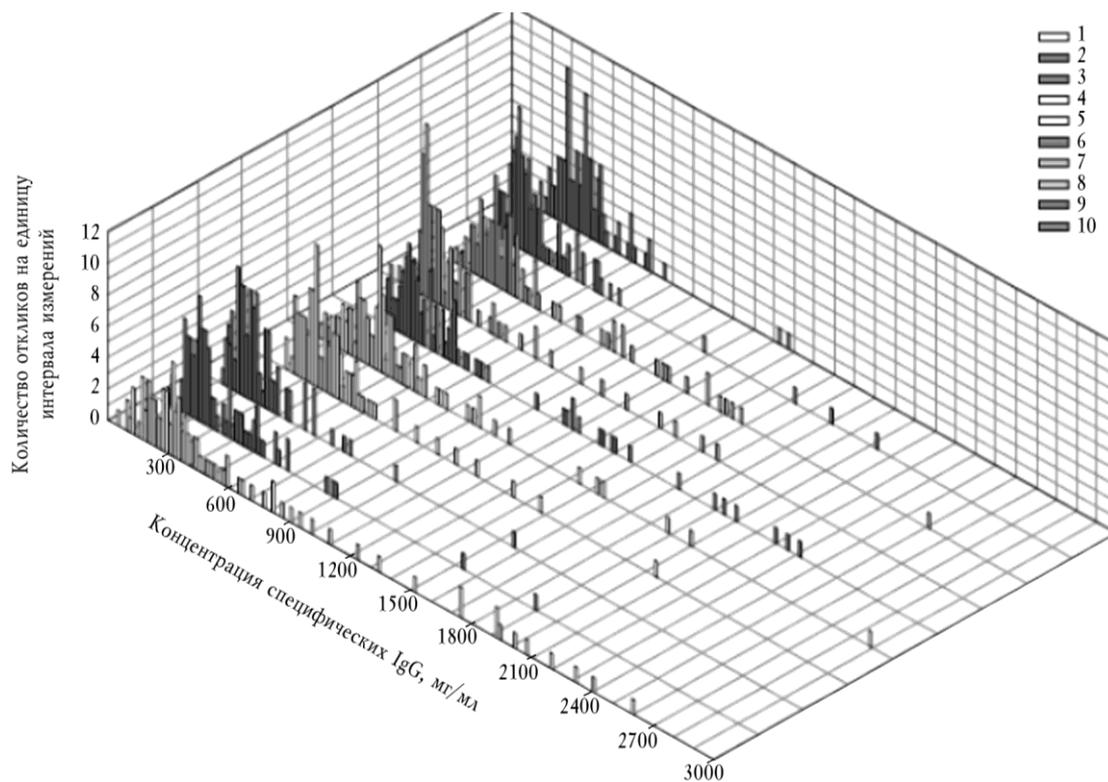


Рис. 4. Вид частотных спектров «(IgGi)_n иммунных откликов» при тестировании различных пациентов и одинаковом наборе тестируемых ПАГ

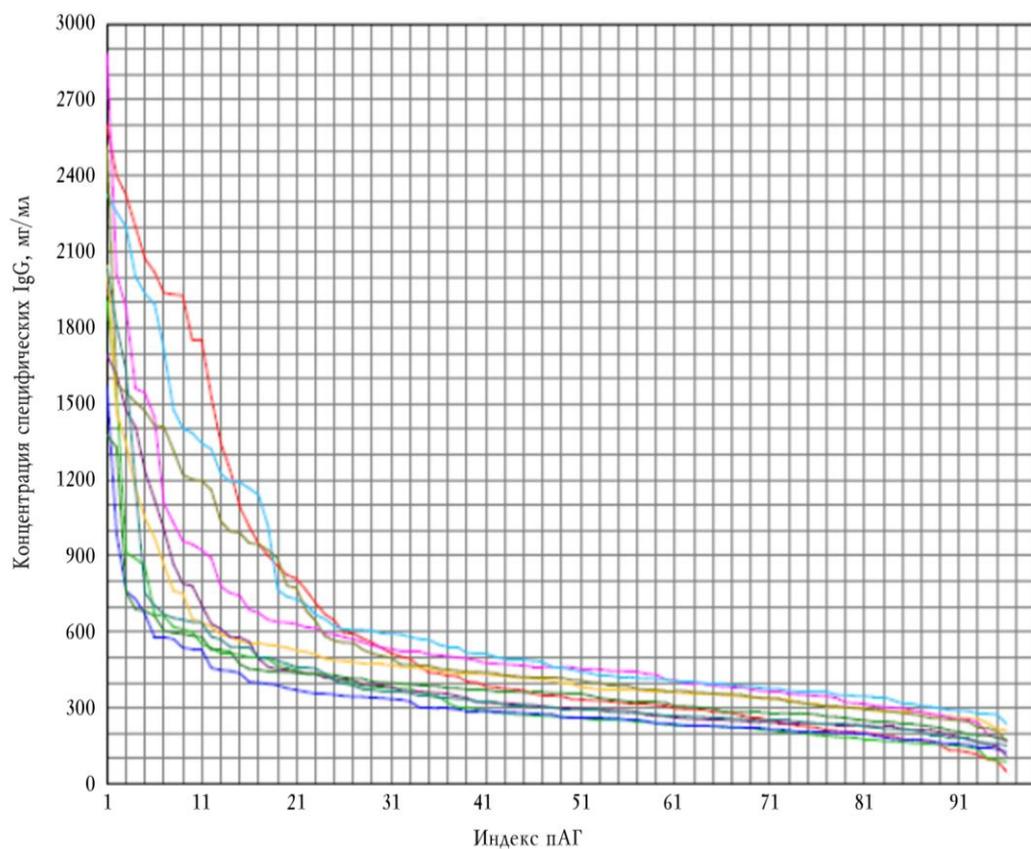


Рис. 5. Вид огибающих ранжированных рядов «(IgGi)_n иммунных ответов»

При этом аномальная (немонотонная) по распределению амплитуд совокупность иммунных откликов ранжированных рядов для произвольных тестов (рис. 5) всегда адекватно соответствует совокупности аномальных дискретов в ФРПВ (см. рис. 4) [19, 20], что позволяет легко определить критерий «норма – патология» математическим путем с помощью специально разработанного программного обеспечения.

Из проведенного исследования статистических характеристик распределений иммунных откликов следует, что вид частотного спектра «(IgG)_n иммунных откликов» уникален и персонифицирован для каждой иммунной системы конкретного человека, содержит необходимую и достаточную информацию для физически и математически корректного определения критерия «норма – патология» и может играть роль специфического маркера гиперчувствительности III типа по IgG признаку. При этом исследование отдельных «(IgG)_n иммунных откликов» или их комбинаций вне статистически представительного интегрального «(IgG)_n иммунного ответа», внесение артефактных референтных значений, «зональных моделей» или искусственно вводимых уровней селекции для определения критерия «норма – патология» бессмысленно с физической точки зрения, некорректно с математической и может приводить к существенным ошибкам в определении персонифицированного набора «продуктов-антагонистов» и составлении эффективной «элиминационной диеты» по результатам ELISA IgG.

Предложенный подход позволяет определять персонифицированные «кластеры интолерантности» (кластеры пищевых антигенов с нарушенной пищевой толерантностью), представленные наборами продуктов с перекрестными антигенными детерминантами, например, к протеинам группы молочных продуктов (казеин, молоко, творог, твердые сыры и т.п.), группы грибов (кандида, пивные и пекарские дрожжи, смесь грибов), групп бобовых, пасленовых, цитрусовых, зонтичных, моллюсков, ракообразных и пр.

Выводы

1. Предложенная физическая модель и методологический подход к обработке данных многокомпонентного теста (ELISA IgG)_n могут служить основой для унифицированной корректной диагностики гиперчувствительности III типа, построения эффективной персонифицированной элиминационной диеты как нефармакологического инструмента при лечении пациентов с симптомами патологических реакций на продукты питания.

2. Рассмотренный методологический подход позволяет оценивать лабораторную и клинико-иммуноло-

гическую динамику состояния пациента на этапах контрольных значений, связанных с катаболизмом специфических антител к тестируемому пищевым антигенам.

3. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать предложенный методологический подход для широкого практического использования в клинической практике врачей различных специальностей.

Литература

1. Воейков В.Л., Розенталь В.М. Методы подбора индивидуального питания // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. Т. XI, № 4. С. 155–162.
2. Brostoff J., Challacombe S.J. Food allergy and intolerance. Saunders, 2002. 276 p.
3. Барановский А.Ю., Назаренко Л.И., Райхельсон К.Л. Пищевая непереносимость: учеб.-метод. пособие. СПб., 2006. 135 с.
4. Roitt I. Essential immunology. Wiley-Blackwell, 2006. 496 p.
5. Bentz S., Hausmann M., Piberger H. 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.
6. Hong Guo, Tao Jiang, Jinliang Wang et al. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhea // Journal of International Medical Research. 2012. V. 40. P. 204–210.
7. 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.
8. Elif Ilgaz Aydinlar, Pinar Yalinay Dikmen et al. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome // Headache. 2012. American Headache Society.
9. Pelsser L.M., Frankena K., Toorman J., Huub F. 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.
10. Lewis J.E., Lopez J., Ganuza A., Judi M. et al. A pilot study eliminating immunologically-reactive foods from the diet and its effect on symptomatology and quality of life in persons with chronic migraines and headaches // Open Journal of Internal Medicine. 2013. V. 3. P. 8–14.
11. Wilders-Truschig 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.
12. Hicks K., Hart G. Role for food-specific IgG-based elimination diets // Nutrition & Food Science. 2008. V. 38, № 5. P. 404–416.
13. Drisko J., Bischoff B., Hall M., McCallum R. Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics // J. Am. Coll. Nutr. 2006. V. 25. P. 514–522.
14. 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.
15. Atkinson W., Sheldon T.A., Shaath N., Whorwell P.J. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial // Gut. 2004. V. 53. P. 1459–1464.
16. Yang C.M., Li Y.Q. The therapeutic effects of eliminating al-

- lergy foods according to food-specific IgG antibodies in irritable bowelsyndrome // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2007. V. 46. P. 641–643.
17. *Zavik J.S.* The case for testing a chronically ill patient's adverse reactions to foods // *Original Internist*. 2004. V. 11, № 1. P. 5–11.
18. *Розенштейн М.Ю., Розенштейн А.З., Кондаков С.Э., Черевко Н.А.* Динамика специфических IgG к пищевым антигенам, как персонафицированный маркер состояния иммунной системы человека // *Медикус*. 2015. № 4 (4). С. 31–34.
19. *Rozeshteyn A.Z., Rozenshteyn M.Y., Volkov A.V.* Method of analysis, detection and correction of food intolerance in humans: patent WO 2009/035529 A1, US Patent Appl. 20100227340.
20. *Розенштейн М.Ю., Ихалайнен Е.С., Кондаков С.Э., Проконцева О.С., Розенштейн А.З.* Применение методологии неспецифических биосенсоров в иммунологии на примере интерпретации титров специфических IgG человека // *Вестник Мос. ун-та. Сер. 2, Химия*. 2011. Т. 52, № 3. С. 230–236.
21. *Розенштейн А.З., Розенштейн М.Ю., Кондаков С.Э., Черевко Н.А.* Диагностика пищевой гиперчувствительности, опосредованной иммунопатологическими реакциями III типа // *Рос. иммунол. журнал*. 2015. Т. 9 (18), № 2. С. 150–153.
22. *Dehmeratall M.* Applied statistics for network biology: methods in systems biology. Wiley-Blackwell, 2011. 478 p.
23. *Егоров А.М., Осипов А.П., Дзантеев Б.Б., Гаврилов Е.М.* Теория и практика иммуноферментного анализа. М.: Высшая школа, 1991. 288 с.
24. *Свежова Н.В., Шаркова В.Е., Громов Д.Б., Головаченко В.А., Польшцев Д.Г.* Методы математической обработки данных в иммуноферментном анализе. I. Теоретические основы // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008. № 1. С. 3–10.
25. *Бендат Дж., Пирсол А.* Прикладной анализ случайных данных. М.: Мир, 1989. 540 с.

Поступила в редакцию 20.06.2015 г.

Утверждена к печати 02.07.2015 г.

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

Розенштейн Аркадий Зильманович – д-р физ.-мат. наук, управляющий партнер клиники ImmunoHealth Int. (г. Нью-Йорк, США).

Кондаков Сергей Эдуардович – д-р фарм. наук, ст. науч. сотрудник кафедры химической кинетики химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия).

Черевко Наталья Анатольевна (✉) – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры иммунологии и аллергологии СибГМУ (г. Томск, Россия).

✉ **Черевко Наталья Анатольевна**, тел. 8-913-820-5052; e-mail: chna@0370.ru

NEW METHODOLOGICAL APPROACH TO THE CREATION OF A PERSONALIZED ELIMINATION DIET IN FOOD INTOLERANCE CAUSED BY TYPE III IMMUNOPATHOLOGICAL REACTIONS

Rosensteyn M.Yu.¹, Rosensteyn A.Z.¹, Kondakov S.E.², Cherevko N.A.³

¹ *ImmunoHealthInt., New York, USA*

² *M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation*

³ *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

A new methodological approach to analysis and interpretation of data from a multifaceted analysis ELISA IgG has been provided. The possibility for identification of a “norma-pathology” criterion, on the basis of research yielding a frequency spectrum (or probability density function-PDF) of IgG-immune responses in the integral IgG-immune reply is shown. The possibility for unified diagnostic of hypersensitivity type III in patients with varying levels of food disadaptation and symptoms of pathological reactions to food antigens is shown too.

KEY WORDS: food intolerance, hypersensitivity type III, ELISA IgG, immunoglobulins G, adverse reactions to food, fooddisadaptation.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 60–67

References

1. Voeykov V.L., Rozental V.M. Metody podbora individual'nogo pitaniya [Methods of selection of individual nutri-

- tion]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2001, vol. X1, no. 4, pp. 155–162 (in Russian).
2. Brostoff J., Challacombe S.J. *Food allergy and intolerance*. Saunders, 2002, 276 p.
 3. Baranovsky A.Yu., Nazarenko L.I., Rayhel'son K.L. Pischevaya neperenosimost': ucheb.-metod. Posobie [Food intolerance]. St. Petersburg, 2006. 135 p. (in Russian).
 4. Roitt I. *Essential immunology*. Wiley-Blackwell, 2006. 496 p.
 5. Bentz S., Hausmann M., Pibberger H. et al. Clinical relevance of IgG antibodies against food antigens in crohn's disease: a double-blind cross-over diet intervention study. *Digestion*, 2010, vol. 81, pp. 252–264.
 6. Hong Guo, Tao Jiang, Jinliang Wang et al. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Journal of International Medical Research*, 2012, vol. 40, pp. 204–210.
 7. 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, vol. 30, pp. 829–837.
 8. Elifilgaz Aydinlar, Pinar Yalinay Dikmen et al. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. *Headache*, 2012, American Headache Society.
 9. Pelsser L.M., Frankena K., Toorman J., Huub F. 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, vol. 377, pp. 494–503.
 10. Lewis J.E., Lopez J., Ganuza A., Judi M. et al. A pilot study eliminating immunologically-reactive foods from the diet and its effect on symptomatology and quality of life in persons with chronic migraines and headaches. *Open Journal of Internal Medicine*, 2013, vol. 3, pp. 8–14.
 11. 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, vol. 116, pp. 241–245.
 12. Hicks K., Hart G. Role for food-specific IgG-based elimination diets. *Nutrition & Food Science*, 2008, vol. 38, no. 5, pp. 404–416.
 13. Drisko J., Bischoff B., Hall M., McCallum R. Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2006, vol. 25, pp. 514–522.
 14. 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, vol. 54, pp. 162–168.
 15. Atkinson W., Sheldon T.A., Shaath N., Whorwell P.J. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *Gut*, 2004, vol. 53, pp. 1459–1464.
 16. Yang C.M., Li Y.Q. The therapeutic effects of eliminating allergy foods according to food-specific IgG antibodies in irritable bowelsyndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2007, vol. 46, pp. 641–643.
 17. Zavik J.S. The case for testing a chronically ill patient's adverse reactions to foods. *Original Internist*, 2004, vol. 11, no. 1, pp. 5–11.
 18. Rozenshteyn M.Yu., Rozenshteyn A.Z., Kondakov S.E., Cherevko N.A. Dinamika specificheskikh IgG k pishhevym antigenam kak personificirovannyj marker sostoyaniya immunnoy sistemy cheloveka [Dynamics of specific IgE to food antigens as a personified marker of the human immune system]. *Medikus – Medicus*, 2015, no. 4 (4), pp. 31–34 (in Russian).
 19. Rozeshteyn A.Z., Rozenshteyn M.Y., Volkov A.V. *Method of analysis, detection and correction of food intolerance in Humans*: patent WO 2009/035529 A1, US Patent Appl. 20100227340.
 20. Rozenshteyn M.Yu., Ihalainen E.S., Kondakov S.E., Prokopzeva O.S., Rozenshteyn A.Z. Primenenie metodologii nespecificheskikh biosenzorov v immunologii na primere interpretacii titrov specificheskikh IgG cheloveka [Application of nonspecific biosensors methodology forright choice of diagnostic criteria for food allergy and intolerance on the basis specific human IgG determination]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2, Himiya – MSU Vestnik. Series 2. Chemistry*, 2011, vol. 52, no. 3, pp. 230–236 (in Russian).
 21. Rozenshteyn A.Z., Rozenshteyn M.Yu., Kondakov S.Ye., Cherevko N.A. Diagnostika pishhevoy giperchuvstvitel'nosti, oposredovannoy immunopatologicheskimi reakciyami III tipa [Diagnosis of food hypersensitivity, mediated immunopathological reactions type III]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal – Russian Journal of Immunology*, 2015, vol. 9 (18), no. 2, pp. 150–153 (in Russian).
 22. Dehmeratall M. *Applied statistics for network biology: Methods in systems biology*. Wiley-Blackwell, 2011. 478 p.
 23. Yegorov A.M., Osipov A.P., Dzantiev B.B., Gavrilov Ye.M. *Teoriya i praktika immunofermentnogo analiza* [Theory and practice of immune enzyme analysis]. Moscow, Vysshaya shkola Publ., 1991. 288 p. (in Russian).
 24. Svezhova N.V., Sharkova V.Ye., Gromov D.B., Golovachenko V.A., Polyntsev D.G. Metody matematicheskoy obrabotki dannyh v immunofermentnom analize. I. Teoreticheskie osnovy [Methods for mathematical data processing in enzyme immunoassay. I. Theoretical bases]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2008, no. 1, pp. 3–10 (in Russian).
 25. Bendat J., Pirsol A. *Prikladnoy analiz sluchainykh dannyh* [Applied analysis of random data]. Moscow, Mir Publ., 1989. 540 p. (in Russian).

Rosensteyn Marina Yu., ImmunoHealth Int., New York, U.S.A.

Rosensteyn Arkady Z., ImmunoHealth Int., New York, U.S.A.

Kondakov Sergey E., M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation.

Cherevko Natalia A. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Cherevko Natalia A.**, Ph. +7-913-820-5052; e-mail: chna@0370.ru