

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.3.2

Коррекция пищевой гиперчувствительности как основной принцип иммунодиетологии в лечении ожирения и метаболических нарушений

Новиков П.С.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2)

Автор, ответственный за переписку: Новиков Павел Сергеевич, e-mail: Pavel.N1234@yandex.ru

Резюме

Обоснование. Ни одна из предложенных в мире диет или систем питания до сих пор не решает проблемы профилактики и системы контроля ожирения. В предлагаемой гипотезе причина неудачи классических методов в борьбе с ожирением кроется в полном игнорировании активного участия иммунной системы в процессах пищеварения с учётом влияния пищевой антигенной нагрузки, которую несёт организм человека вследствие питания. Новое направление Иммунодиетология™ базируется на математически корректном расчёте индивидуальных реакций иммунной системы организма на пищевые антигены и является перспективным направлением для современной диетологии в решении вопросов профилактики и контроля ожирения.

Цель исследования: изучение особенностей гиперчувствительности к пищевым антигенам как основного триггера хронического воспаления в развитии ожирения и метаболических нарушений для возможностей обоснования персонализированных принципов иммунодиетологии.

Методы. Исследование пищевой гиперчувствительности проводилось по методике Immunohealth™, использовался иммуноферментный анализ на специфические IgG к 111 пищевым антигенам. Также методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определялись: ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ТТГ, свободный Т3, инсулин. Оценивались ряд биохимических параметров и общий анализ крови.

Результаты. В работе был проведён сравнительный анализ частоты встречаемости кластеров пищевой гиперчувствительности выделенных групп продуктов между волонтерами с повышенным индексом массы тела, по сравнению с волонтерами с нормальным индексом массы тела. Установлена корреляция между гиперчувствительностью к казеину и повышением концентраций ИЛ-6 ($R_s = 0,30$ ($p < 0,05$)); ИЛ-17 ($R_s = 0,32$ ($p < 0,05$)), а также пищевой гиперчувствительностью (тип III) к казеину и развитием атерогенных изменений ($OR = 2,7$ (1,2; 6,3)).

Заключение. Таким образом, результаты показали, что принципы диагностики и оценки, персонализированной пищевой гиперчувствительности являются основой нового направления Иммунодиетология™, которое может являться перспективным направлением современной диетологии в контроле ожирения.

Ключевые слова: пищевые антигены, гиперчувствительность, метаболический синдром, ожирение, иммунодиетология

Для цитирования: Новиков П.С. Коррекция пищевой гиперчувствительности как основной принцип иммунодиетологии в лечении ожирения и метаболических нарушений. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 18-22. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.2

Correction of Food Hypersensitivity as the Main Principle of Immunodietology in the Treatment of Obesity and Metabolic Disorders

Novikov P.S.

Siberian State Medical University (Moskovskiy trakt 2, Tomsk 634050, Russian Federation)

Corresponding author: Pavel S. Novikov, e-mail: Pavel.N1234@yandex.ru

Abstract

It can be assumed that the reason of failure of classical methods to combat obesity lies in the complete disregard of active involvement of the immune system in the processes of digestion, considering influence of food antigenic load, that is carried by the human body. The new technology Immunodietology™, based on a mathematically correct calculation of the individual response of the body's immune system to food antigens, is a promising trend for modern dietetics in addressing issues of prevention and control of obesity.

Aim. To study the features of hypersensitivity to food antigens, as the main trigger of chronic inflammation in the development of obesity and metabolic disorders, to substantiate the personified principles of immunodietology application.

Methods. The study of food hypersensitivity was carried out according to the methodology of Immunohealth™. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used for specific IgG to 111 food antigens, distributed over antigenic clusters, to create an individual adaptation diet, based on the mathematically-based criterion "norm – anomaly". We determined IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TSH, free T3, insulin in serum by means of ELISA.

Results. A correlation was established between casein hypersensitivity and an increase in IL-6 concentrations ($R_s = 0.30$ ($p < 0.05$)); IL-17 ($R_s = 0.32$ ($p < 0.05$)), as well as food hypersensitivity (Type III) to casein and the development of atherogenic changes ($OR = 2.7$ (1.2; 6.3)).

Conclusions. Thus, the results showed that the principles of diagnosis and evaluation, personalized food hypersensitivity are the basis of the new Immunodietology™ technology, which may be a promising trend in modern dietetics to control obesity.

Key words: food antigens, hypersensitivity, metabolic syndrome, obesity, immunodietology

For citation: Novikov P.S. Correction of Food Hypersensitivity as the Main Principle of Immunodietology in the Treatment of Obesity and Metabolic Disorders. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 18-22. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.2

ОБОСНОВАНИЕ

В существующих рамках стандартных представлений ожирение рассматривается как результат нерационального питания с отсутствием контроля калорий, несоблюдением соотношения белков – жиры – углеводы и прочих нутриентов. При этом ни одна из предложенных в мире диет или систем питания до сих пор не решает проблемы профилактики и системы контроля ожирения. В предлагаемой гипотезе причина неудачи классических методов борьбы с ожирением кроется в полном игнорировании активного участия иммунной системы в процессах пищеварения с учётом влияния пищевой антигенной нагрузки, нарушении иммунной регуляции контроля пищевой толерантности, отсутствии оценки транзиторных и манифестированных реакций гиперчувствительности на пищевые антигены (пАГ), отражающей эпигенетические воздействия пАГ, которые несёт организм человека вследствие питания [1].

Перспективным маркером оценки влияния иммунной системы на процессы пищеварения являются показатели IgG-опосредованной гиперчувствительности к пищевым антигенам (пАГ), которые могут служить доступным критерием оценки влияния пищевой нагрузки на иммунную систему, связанной с количественными и качественными характеристиками пищевых продуктов, особенностями их переваривания, состоянием иммунной системы кишечника и пищевой толерантностью [2]. Пищевая толерантность – динамический активный процесс в жизни человека. Система контроля за пищевыми антигенами объединяет генетику ферментов пищеварения, иммуногенетику цитокинов, функциональные и количественные особенности фенотипа микробиоты, показатели врождённого иммунологического контроля, а именно экспрессию рецепторов на энтероцитах (TLR2, TLR4), активность лимфоцитов (ILC2, ILC3), функции дендритных и М-клеток, количественные характеристики секреторного IgA, IgG, особенности субпопуляций Т-лимфоцитов (Тх1, Тх2, Тх17) по отношению к Treg и метаболизму витаминов А и D [3, 4]. Методология Immunohalth™ позволяет рассчитать специфические суммарные концентрации IgG, ограниченные персонализированным пределом нормальных и абнормальных интервалов. Суммарные значения специфических IgG, попавшие в абнормальный интервал, отражают активность гуморального иммунного контроля (специфическими IgG) за частью причинных пАГ и образование высокоаффинных соединений в виде иммунных комплексов, которые образуются в условиях *in vitro*. В условиях *in vivo* как образование, так и последующая физиологическая элиминация иммунных комплексов являются условно-защитными реакциями иммунной системы, так как, с одной стороны, направлены на поддержание постоянства антигенного присутствия, контроля механизмов пищевой толерантности на территории слизистой кишечника, а с другой – связаны

с такими характеристиками или свойствами антигенов, как специфичность, иммуногенность, критическая масса антигенной детерминанты и персистенция хронического поступления в определённую шоковую зону [5, 6].

Особый интерес представляют IL-17 и IL-6, с которыми связывают не только поддержание иммунного гомеостаза на территории слизистой кишечника, но и развитие системных воспалительных реакций в организме в целом [7, 8]. Интерлейкин-17 стимулирует развитие воспаления путём активации синтеза провоспалительных цитокинов в частности IL-6, а также влияет на проницаемость стенки кишечника, участвуя в регуляции выработки дефензинов и влияет на активность Treg [9].

Методика Immunohalth™ представляет корректно выполненный отчёт на основе математически обоснованного критерия «норма – аномалия» специфической IgG-опосредованной гиперчувствительности, что позволяет вводить критерии индивидуальной адаптационной диеты или особенностей пищевого стола. В связи с отсутствием нормы IgG для пАГ методика Immunohalth™ позволяет выявлять индивидуальные особенности IgG-опосредованной пищевой гиперчувствительности, которые заключаются в виде выявления гиперчувствительности к конкретным пищевым антигенам относительно персонализированной нормы для пАГ с последующим их анализом и выявлением связей с патологическими состояниями [10].

Изменения индивидуальной гиперчувствительности на пАГ в зависимости от локальной среды пребывания человека должны исследоваться и контролироваться динамически в течение жизни. Особенности цитокинового профиля и показатели биохимических и метаболических маркеров, связанные с оценкой пищевой гиперчувствительности, представляют перспективный интерес в вопросах изучения причин повышения массы тела, развития метаболического синдрома, поисков критериев профилактики и контроля.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей гиперчувствительности к пищевым антигенам как основного триггера хронического воспаления в развитии ожирения и метаболических нарушений для возможностей обоснования персонализированных принципов иммунодиетологии.

МЕТОДЫ

Для выявления связи между гиперчувствительностью (тип III) к пищевым антигенам и метаболическими нарушениями в нашей работе исследовались персонализированные иммунологические показатели, связанные с системными воспалительными реакциями в группе волонтеров с повышенным индексом массы тела и в группе сравнения с нормальным индексом массы тела на статистически достоверных выборках. Набор волонтеров и основная

часть исследований проводилась на базе медицинского объединения ООО «Центр семейной медицины» г. Томска.

Данное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Протокол № 5880; дата регистрации 16.04.2018 г.).

Диагностика персонифицированной гиперчувствительности (Тип III) иммунной системы испытуемых к 111 тестируемым пищевым антигенам (пАГ) проводилась на основе многокомпонентного ИФА (BloodScan™Test, Biomerica, США).

Для определения индивидуальных «кластеров» интолерантности использовались методология и специальные алгоритмы обработки результатов ИФА, описанная нами ранее. Кластеры продуктов, показанные на диаграммах (рис. 1, 2), состоят из следующих продуктов:

- молочные продукты (казеин, молоко коровье, творог, сыр твёрдый);
- зерновые (глютен, пшеница, овёс, рожь, пшено);
- паслёновые (картофель, помидор, баклажан, перец сладкий, перец чили);
- бобовые (соя, фасоль, горох).

Волонтеры контрольной группы: женщины 20–55 лет, 18,5 < ИМТ < 25 (n = 17); мужчины 20–55 лет, 18,5 < ИМТ < 25 (n = 17). Основным критерием в анамнезе для волонтеров с нормальным ИМТ было отсутствие заболеваний желудочно-кишечного тракта. Волонтеры исследуемой группы: женщины 20–55 лет, ИМТ > 27 (n = 35); мужчины 20–60 лет, ИМТ > 27 (n = 35). У волонтеров с ИМТ > 29,9 окружность талии составила > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин.

Индекс массы тела свыше 27 был взят для исследуемой группы в связи с имеющимися данными о том, что у волонтеров с ИМТ > 27 появляется заметный рост частоты развития гипертонии, болезней сердца и диабета [11].

При представлении результатов специфической гиперчувствительности к пищевым антигенам деление обследованных на группы происходило только по ИМТ. Все волонтеры подписывали информированное согласие, заполняли анкету, проходили взвешивание, сдавали венозную кровь натощак. В ходе анкетирования и сбора анамнеза (наличие данных ФЭГДС) было выявлено, что у части пациентов исследуемой группы (ИМТ > 27) наблюдался атрофический гастрит поверхностного типа. Расширенный анализ крови проводили с использованием гематологического анализатора HEMOLUX. Определение холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, глюкозы, АлАТ, АсАТ, С-реактивного белка (Срб) осуществляли с помощью биохимического анализатора Accent 200 и диагностических наборов Вектор-Бест (Новосибирск). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием анализатора Stat Fax и диагностических наборов Вектор-Бест (Новосибирск), Cloud-Clone Corp. (США) в сыворотке крови определяли концентрации ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ТТГ, свободный Т3, инсулин, рассчитывали индексы инсулинорезистентности и атерогенности. Статистическую обработку данных проводили в программах Statistica 6.0, SPSS 19.0 с использованием U-критерия Манна – Уитни, коэффициента ранговой корреляции Спирмена, критерия Фишера (двустороннего) и отношения шансов (OR).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении изучаемых показателей: холестерина, ЛПНП, триглицеридов, глюкозы, АлТ, инсулина, индекса инсулинорезистентности, индекса атерогенности, Срб, общего количества лейкоцитов, концентрации ИЛ-6, ИЛ-17 было выявлено статистически значимое повышение по-

Лабораторные показатели у волонтеров с нормальным и повышенным ИМТ, Me (P25–P75)

Таблица 1

Table 1

Laboratory indicators of volunteers with elevated and normal body mass index, Me (P25–P75)

Показатели	Референсные значения	Женщины с нормальным ИМТ (n = 15)	Женщины с повышенным ИМТ (n = 35)	Мужчины с нормальным ИМТ (n = 15)	Мужчины с повышенным ИМТ (n = 35)
Холестерин, ммоль/л	< 5,2	4,3 (4,0–4,9)	5,5 (5,1–5,9)*	4,8 (4,7–5,2)	5,6 (4,9–6,2)*
Триглицериды, ммоль/л	< 1,71	0,6 (0,4–1,1)	1,3 (0,9–1,6)**	0,9 (0,6–1,1)	1,8 (1,4–2,7)**
ЛПВП, ммоль/л	жен. 1,0–2,1 муж. 0,9–1,8	1,7 (1,5–2,0)	1,4 (1,2–1,7)*	1,4 (1,3–1,6)	1,2 (1,0–1,3)*
ЛПНП, ммоль/л	< 3,5	2,9 (2,1–3,1)	3,6 (3,1–4,2)**	3,0 (2,8–3,5)	3,5 (3,1–4,4)*
Индекс атерогенности	< 3,0	1,4 (1,1–2,1)	3,0 (2,1–3,6)**	2,4 (2,1–2,8)	3,8 (3,2–4,7)**
АЛТ, Е/л	жен.: < 31 муж.: < 40	14 (10–16)	23 (16–34) **	19 (14–27)	32 (21–47)**
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	3,5–6,1	4,2 (4,0–4,8)	5,5 (4,7–5,8)*	4,8 (4,5–5,4)	5,2 (4,9–5,4)*
Инсулин натощак, мкЕд/мл.	2,7–10,4	5,5 (4,1–9,1)	6,9 (5,4–16,7)*	5,1 (3,9–6,7)	9,7 (6,3–16,9)**
Индекс инсулинорезистентности	< 2,7	1,1 (0,6–1,6)	1,8 (1,3–3,8)*	1,1 (0,8–1,3)	2,5 (1,4–3,9) **
ОКЛ, Г/л	4–8	5,5 (5,2–7,2)	6,5 (5,7–8,9)*	5,3 (5,1–5,7)	6,0 (5,3–9,2)*
Срб, мг / л	0–5	1,1 (0,5–1,7)	2,8 (1,7–3,1)*	0,9 (0,3–1,4)	2,4 (1,1–2,9) *
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)
ИЛ-6, пг/мл	0–10	0,8 (0,3–1,5)	2,2 (0,9–3,5)**	0,9 (0,2–2,1)	2,1 (1,4–3,2) *
ИЛ-10, пг/мл	0–20	2,7 (0,9–5,2)	1,2 (0,6–2,7) *	4,0 (1,0–5,4)	2,1 (0,9–4,8) *
ИЛ-17, пг/мл	0–20	0 (0–0,1)	0,2 (0,1–2,2) *	0 (0–0,1)	0,3 (0–0,5)*
Inf-γ, пг/мл	0–10	0 (0–0,1)	0 (0–0,2)	0 (0–0,1)	0 (0–0,1)

Примечание. * – p < 0,05; ** – p < 0,01, по сравнению с контрольной группой (женщины и мужчины с нормальным ИМТ).

казателей ($p < 0,05$) у волонтеров с ИМТ > 27 относительно группы сравнения (табл. 1).

Также происходило статистически значимое ($p < 0,05$) снижение таких показателей, как ЛПВП и IL-10 (табл. 1).

При анализе частоты встречаемости IgG-опосредованной пищевой гиперчувствительности в группах сравнения ведущее положение заняли пищевые антигены и продукты, содержащие белки коровьего молока – 38 % и 7 % соответственно, антигены продуктов семейства бобовых – 37 % и 16 % соответственно (рис. 1, 2).

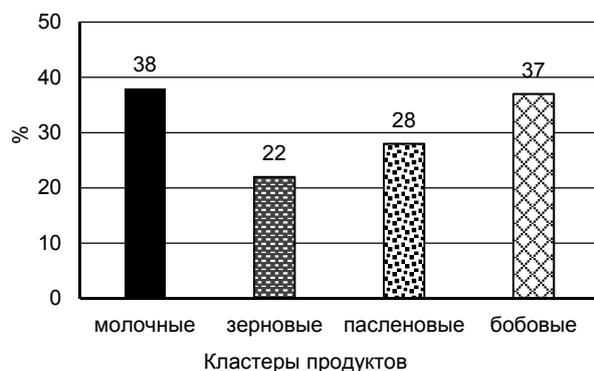


Рис. 1. Частота встречаемости кластеров пищевой гиперчувствительности выделенных групп продуктов в исследуемой группе

Fig. 1. Frequency of specific hypersensitivity to different groups of food antigens in volunteers with increased body mass index

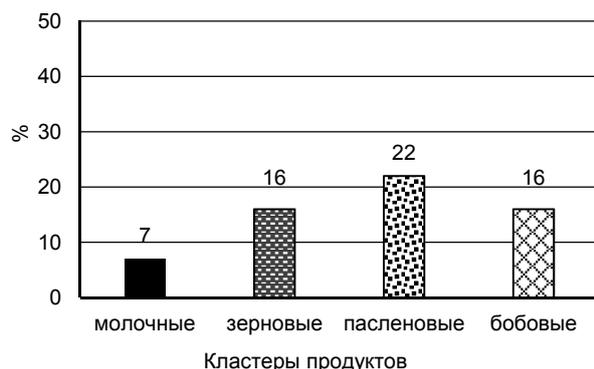


Рис. 2. Частота встречаемости кластеров пищевой гиперчувствительности выделенных групп продуктов в контрольной группе

Fig. 2. Frequency of specific hypersensitivity to different groups of food antigens in volunteers with normal body mass index

Установлена корреляция между гиперчувствительностью к казеину и повышением концентраций IL-6 ($R_s = 0,30$; $p < 0,05$), IL-17 ($R_s = 0,32$; $p < 0,05$), а также пищевой гиперчувствительностью (Тип III) к казеину и развитием атерогенных изменений ($OR = 2,7$ (1,2; 6,3)). Также наблюдалась связь между развитием инсулинорезистентности и повышением IL-6 в сыворотки крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведённые данные показывают вклад пищевых антигенов в развитие ожирения и метаболических нарушений. Наиболее часто встречалась IgG-опосредованная гиперчувствительность у людей с повышенным ИМТ, по сравнению с группой сравнения к пАГ молочной группы (казеин, молоко коровье, творог, сыр твёрдый) и бобовым (соя, фасоль, горох), что подтверждается данными литера-

туры о роли казеина и сои в развитии ожирения [12, 13]. Статистически значимое повышение показателей липидного профиля, глюкозы, С-реактивного белка, общего количества лейкоцитов, IL-6, IL-17, а также корреляций между индексом инсулинорезистентности, индексом атерогенности и IL-6 свидетельствуют о наличии системных метаболических нарушений, связанных с показателями воспаления. Не стоит забывать, что IL-6 также несёт ответственность за липидные нарушения: такое предположение основано на данных о повышенных концентрациях в крови IL-6 и маркеров острофазного ответа, включая С-реактивный белок с параллельным повышением концентрации в плазме холестерина ЛПНП и ТГ, что подтверждают наши данные. Тем самым полученные нами данные показывают связь между выраженностью основных клинико-лабораторных проявлений метаболического синдрома и уровнем маркеров системного воспаления.

Наличие статистически значимой связи между IL-6, IL-17 и IgG-опосредованной гиперчувствительностью к казеину, а также гиперчувствительности к казеину и развитием атерогенных изменений говорит о непосредственной связи между пищевой гиперчувствительностью, цитокинами воспаления и развитием атерогенных изменений. На наш взгляд, казеин, являясь сложным белком, наиболее тяжело расщепляется в желудке вследствие снижения кислотности и атрофических изменений слизистой желудка, происходящих с возрастом [12]. В связи с этим нерасщеплённые фрагменты казеина попадают в кишечник с последующим транцитозом в кровоток с образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). В последующем ЦИК потенциально запускают воспаление в мелких сосудах по III типу иммунопатологических реакций, привлекая в очаг нейтрофилы, тромбоциты, приводя к образованию кислородных продуктов микробицидной активности, оксида азота и NO-синтазы, запуская процессы атерогенеза [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно предположить, что рост ожирения и связанных с ожирением метаболических расстройств происходит из-за быстрой смены современного антигенного разнообразия пищевой среды и современной культуры питания пищей, богатой такими белками, как казеин, соя, глютен. В связи с этим ПАГ служат триггерами в развитии иммунологических реакций, связанных с процессами пищеварения и, как следствие, метаболических расстройств. Важное значение имеет выявленная связь пищевой гиперчувствительности и ключевыми цитокинами воспаления – IL-6 и IL-17. Установленное повышение показателя IL-6 связано с развитием инсулинорезистентности, поддержкой синтеза иммуноглобулинов В-лимфоцитами, а ИЛ-17 может являться одним из маркеров пищевой гиперчувствительности, активируя также участие нейтрофилов как основных систем элиминации иммунных комплексов.

Результаты проведённых исследований позволяют признать роль пищевой гиперчувствительности в инициации воспаления и метаболических нарушений, а также оценить особенности иммунного реагирования на ПАГ для обоснования персонализированных принципов иммунодиетологии.

Исследование на данном этапе продолжается.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(6): 1344-1350. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.037
2. Guo H, Jiang T, Wang J, Chang Y, Guo H, Zhang W. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin g antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhea. *J Int Med Res.* 2012; 40(1): 204-210. doi: 10.1177/147323001204000121
3. Ussar S, Griffin NW, Bezy O, Fujisaka S, Vienberg S, Softic S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell Metabolism.* 2015; 22(3): 516-530. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.007
4. Киселева Е.П. Акцептивный иммунитет – основа симбиотических взаимоотношений. *Инфекция и иммунитет.* 2015; 5(2): 113-130. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-113-130
5. Розенштейн М.Ю., Розенштейн А.З., Кондаков С.Э., Черевко Н.А. Современные лабораторные методы диагностики пищевой непереносимости. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15(1): 69-78. doi: 10.20538/1682-0363-2016-1-69-78
6. Лохов П.Г., Лисица А.В., Арчаков А.И. Метаболомный анализ крови: назначение, реализация, интерпретация данных. *Биомедицинская химия.* 2017; 63(3): 232-240. doi: 10.18097/PBMC20176303232
7. Шварц В.Я. Синдром хронического воспаления в жировой ткани. *Патологическая физиология и экспериментальная медицина.* 2014; 58(1): 85-90.
8. Фатхуллина А.Р., Пешкова Ю.О., Кольцова Е.К. Роль цитокинов в развитии атеросклероза (обзор). *Биохимия.* 2016; 81(11): 1614-1627.
9. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51(5): 545-552. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
10. 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 сибирской медицины.* 2015; 14(4): 60-67. doi: 10.20538/1682-0363-2015-4-60-67
11. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В. (ред.) *Ожирение (клинические очерки).* СПб.: Диалект; 2007.
12. Insulin: An undeserved bad reputation, Part 3. URL: <https://weightology.net/insulin-an-undeserved-bad-reputation-part-3-mooooo>.
13. Truswell AS. The A2 milk case: a critical review. URL: <http://www.nature.com/ejcn/journal/v59/n5/full/1602104a.html>.
14. Снегова В.А., Пигаревский П.В. Роль лимфоцитов при атерогенезе. *Цитокины и воспаление.* 2018; 17(1-4): 26-30.

REFERENCES

1. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(6): 1344-1350. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.037
2. Guo H, Jiang T, Wang J, Chang Y, Guo H, Zhang W. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin g antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhea. *J Int Med Res.* 2012; 40(1): 204-210. doi: 10.1177/147323001204000121
3. Ussar S, Griffin NW, Bezy O, Fujisaka S, Vienberg S, Softic S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell Metabolism.* 2015; 22(3): 516-530. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.007
4. Kiseleva EP. Acceptive immunity – a basis for symbiotic relationships. *Infektsiya i immunitet.* 2015; 5(2): 113-130. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-113-130 (In Russ.)
5. Rosensteyn MYr, Rosensteyn AZ, Kondakov SE, Cherevko NA. Modern methods of food intolerance testing. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2016; 15(1): 69-78. doi: 10.20538/1682-0363-2016-1-69-78. (In Russ.)
6. Lkhov PG, Lisitsa AV, Archakov AI. Metabolomic blood test: purpose, implementation, interpretation of data. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2017; 63(3): 232-240. doi: 10.18097/PBMC20176303232. (In Russ.)
7. Schwartz VYa. The syndrome of chronic inflammation of adipose tissue. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya meditsina.* 2014; 58(1): 85-90. (In Russ.)
8. Fatkhullina AR, Peshkova YuO, Koltsova EK. The role of cytokines in the development of atherosclerosis (review). *Biokhimiya.* 2016; 81(11): 1614-1627. (In Russ.)
9. Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013; 51(5): 545-552. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547. (In Russ.)
10. Rosensteyn MYu, Rosensteyn AZ, Kondakov SE, Cherevko NA. New methodological approach to the creation of a personalized elimination diet in food intolerance caused by type III immunopathological reactions. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2015; 14(4): 60-67. doi: 10.20538/1682-0363-2015-4-60-67. (In Russ.)
11. Baranovsky AY, Vorokhobina NV. (ed.) *Obesity (clinical essays).* Saint-Petersburg: Dialect; 2007. (In Russ.)
12. Insulin: An undeserved bad reputation, Part 3. URL: <https://weightology.net/insulin-an-undeserved-bad-reputation-part-3-mooooo>.
13. Truswell AS. The A2 milk case: a critical review. URL: <http://www.nature.com/ejcn/journal/v59/n5/full/1602104a.html>.
14. Snegova VA, Pigarevsky PV. The role of lymphocytes in atherogenesis. *Tsitokiny i vospalenie.* 2018; 17(1-4): 26-30. (In Russ.)

Информация об авторе

Новиков Павел Сергеевич – аспирант кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634055, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: Pavel.N1234@yandex.ru)

Information about the author

Pavel S. Novikov – Postgraduate at the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University (634055, Tomsk, ul. Moskovskiy trakt, 2; e-mail: Pavel.N1234@yandex.ru)

Статья получена: 24.10.2018. Статья принята: 24.04.2019. Статья опубликована: 26.06.2019.
Received: 24.10.2018. Accepted: 24.04.2019. Published: 26.06.2019.