

УРОВНИ СПЕЦИФИЧНЫХ IGG К ПИЩЕВЫМ АНТИГЕНАМ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

В. П. Патракеева [✉], В. А. Штаборов, Р. С. Алесич

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лавёрова Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия

Толерантность к пищевым антигенам — необходимое условие для формирования устойчивого развития организма при постоянной антигенной нагрузке. В последние годы достаточно широко изучены специфические IgG к пищевым антигенам. Их наличие при различных патологиях, а также введение элиминационных диет к определенным продуктам питания дают хорошие результаты в лечении заболеваний, и не только касающихся желудочно-кишечного тракта. Изучение влияния длительной IgG-опосредованной гиперчувствительности к пищевым антигенам, связанной с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, актуально и при исследовании патогенеза заболеваний центральной нервной системы. Но выявление специфических IgG у практически здоровых людей, не имеющих в анамнезе аллергии, воспалительных реакций, на данный момент не дает четкого понимания их природы и функциональной значимости. Специфические IgG представляют большой интерес с позиции прогнозирования формирования нарушений функционирования организма, ремиссии и лечения заболеваний, изменения восприимчивости к пищевым антигенам в определенном возрасте. Результаты исследований специфических IgG неоднозначны, что подтверждает необходимость изучения их структуры, эпитопов, способных активировать аутоиммунные процессы, учитывая сочетанное влияние лекарственных препаратов, экологической обстановки и социальных условий жизни. В статье проведен анализ современных исследований по изучению специфических IgG к пищевым антигенам. Представлены данные о выявлении специфических IgG при различных патологиях, гендерные и возрастные различия при выявлении данных антител, зависимости их концентрации от частоты употребления пищевых продуктов.

Ключевые слова: пищевые антигены, специфические IgG, анергия, толерантность, атопия

Финансирование: работа выполнена за счет средств гранта РФ № 22-25-20145 «Выяснение механизмов влияния снижения толерантности к пищевым антигенам на утилизацию глюкозы».

Вклад авторов: В. П. Патракеева — планирование исследования, сбор и анализ литературы, подготовка рукописи; В. А. Штаборов — сбор и анализ литературы; Р. С. Алесич — сбор и анализ литературы.

✉ **Для корреспонденции:** Вероника Павловна Патракеева
пр. Никольской, д. 20, г. Архангельск, 163020, Россия; patrakeewa.veronika@yandex.ru

Статья получена: 12.09.2023 **Статья принята к печати:** 08.11.2023 **Опубликована онлайн:** 27.11.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.049

NORMAL AND DISEASE-ASSOCIATED LEVELS OF SPECIFIC IGG AGAINST FOOD ANTIGENS

Patrakeeva VP [✉], Shtaborov VA, Alesich RS

Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

Tolerance to food antigens is essential for body's sustainable development under constant antigenic load. Specific IgG against food antigens have been extensively studied in the literature over the recent years. The presence of those associated with various disorders and introduction of elimination diets for certain food products result in good treatment outcomes related not only to the gastrointestinal tract. Investigation of the impact of the long-term IgG-mediated hypersensitivity to food antigens associated with the increased blood-brain barrier permeability is also relevant when studying pathogenesis of the central nervous system disorders. However, identification of specific IgG in the generally healthy people having no history of allergy or inflammation currently provides no clear understanding of their nature and functional significance. Specific IgG are of great interest in terms of predicting the development of functional disorders, remission and treatment of disorders, changes in susceptibility to food antigens at certain age. The results of specific IgG studies are equivocal, which confirms the need to study their structure, epitopes capable of activating autoimmune processes considering the combined effects of medication, environmental conditions and social living conditions. The paper provides the analysis of the currently available research focused on studying specific IgG against food antigens. The data on identification of specific IgG in individuals with various disorders are provided, as well as the gender-related and age-related differences in antibody detection, the relationship between the antibody levels and the rate of food product consumption.

Keywords: food antigens, specific IgG, anergy, tolerance, atopy

Funding: the study was supported by the RSF grant (project № 22-25-20145 "Exploring the Mechanisms Underlying the Effects of Tolerance to Food Antigens on the Glucose Utilization").

Author contribution: Patrakeeva VP — study planning, collection and review of papers, manuscript writing; Shtaborov VA — collection and review of papers; Alesich RS — collection and review of papers.

✉ **Correspondence should be addressed:** Veronika P. Patrakeeva
Nikolsky prospect, 20, Arkhangelsk, 163020, Russia; patrakeewa.veronika@yandex.ru

Received: 12.09.2023 **Accepted:** 08.11.2023 **Published online:** 27.11.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.049

Поступление пищевых антигенов в организм связано с формированием защитных механизмов, направленных на обеспечение толерантности к ним, и устанавливается в течение нескольких месяцев после рождения. Взаимодействие пищевых антигенов с иммунной системой в кишечнике приводит к образованию Tregs CD4⁺CD25⁺, специфичных к пищевым антигенам, что имеет решающее значение для индукции толерантности к ним. Кроме того,

Tregs-клетки оказывают противовоспалительное действие за счет экспрессии IL10, TGFβ, а также ингибирования активности базофилов, эозинофилов и тучных клеток. Анергия, необходимый механизм толерантности к постоянному поступлению пищевых антигенов, способствует поддержанию гомеостаза в кишечнике при массивной постоянной антигенной нагрузке. Необходимо учитывать, что современное производство продуктов

питания зачастую связано с воздействием химических веществ, которые негативно влияют на работу иммунной системы, вызывая сбой в механизме толерантности, открывая барьеры и повышая проницаемость кишечника для пищевых антигенов. Нарушить барьерную функцию кишечного эпителия и повысить его проницаемость может употребление лекарственных препаратов, например, аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов, причем их влияние усиливается при одновременном попадании пищевых антигенов [1–4]. Нарушение целостности кишечного барьера — причина формирования воспаления кишечника и аутоиммунных заболеваний [5–11].

Основные продукты, становящиеся причиной 90% случаев пищевой аллергии, по данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, — это молоко, яйца, арахис, лесные орехи, моллюски, пшеница, соя, рыба и другие пищевые продукты, содержащие эти аллергены в качестве прямого или скрытого ингредиента [12]. Высоким аллергенным потенциалом обладают также кукуруза, кунжут, мясо, сельдерей, люпин, мед, фрукты и овощи [13]. При этом аллергическую реакцию вызывает не сам продукт, а отдельные аллергены в его составе, так, например, для молока — это казеин и белки сыворотки [14], для яиц — овомукоид, овотрансферрин, кональбумин, лизоцимы, овальбумин и др. [15], для моллюсков — тропомиозин, аргининкиназа, легкая цепь миозина [16], для рыбы — парвальбумины, желатин, эндолаза, альдолаза, тропомиозин и т. д. [17]. Переработанные продукты могут содержать отдельные скрытые аллергены, что также приводит к формированию ответной иммунной реакции организма.

Известно несколько механизмов, по которым пищевые антигены преодолевают барьер слизистой кишечника. Они могут проникать через кишечный эпителий тонкой кишки за счет образуемых секреторными эпителиальными клетками пассажей — SAPs, что позволяет антигенам пищевых продуктов попадать в нижележащие слизистые оболочки тонкой кишки. Образование SAPs индуцируется цитокином IL13 через STAT6-независимый и CD38-cADPR (циклическая аденозиндифосфатрибоза)-чувствительный путь и требует экспрессии IL-4R α эпителием кишечника тонкой кишки [18]. Следующий вариант — это захват и транспорт пищевых антигенов бокаловидными клетками (GAP), связанный с формированием толерантности к данным антигенам за счет поддержания уровня CD4⁺Foxp3⁺ T-регуляторных клеток и стимуляции секреции макрофагами в lamina propria противовоспалительного цитокина IL10 [19]. Таким образом, происходит формирование толерантности к попадающим в организм чужеродным антигенам. Проникновение пищевых антигенов возможно также при нарушении плотных контактов кишечного эпителия, которые наблюдаются при воспалительных патологических состояниях желудочно-кишечного тракта, кроме того, пищевые аллергены и некоторые пищевые эмульгаторы могут оказывать аналогичное влияние, повышая проницаемость эпителия, транспорт и аллергическую сенсibilизацию, вызывая активацию цитокинов pro-Th2 и облегчая проницаемость для других пищевых антигенов [20, 21]. Наиболее изученный механизм проникновения пищевых антигенов — трансцитоз, опосредованный микроскладчатыми клетками (M-клетками). Функция M-клеток заключается в транспорте люминальных веществ для индукции ответов IgA и T-клеток в Пейеровых бляшках и лимфоидных

фолликулах. Инфекции, старение, воспаление могут снижать плотность M-клеток, повышая подверженность организма инфекциям [22]. Кроме того, возможен прямой захват пищевых антигенов антигенпрезентирующими клетками lamina propria (LP-APC) посредством удлинения трансэпителиальных дендритов (TED) в просвет кишечника. TED способны проникать между эпителиальными клетками для захвата бактерий, не нарушая эпителиальный барьер [23, 24].

Данные по гендерным различиям спектра выявляемых специфических IgG к пищевым антигенам неоднозначны, но большинство исследователей отмечают увеличение их уровней у женщин. Согласно полученным данным, у женщин уровни специфических IgG ко всем пищевым продуктам выше, чем у мужчин, за исключением IgG к курице и кукурузе [25]. Женщины имели значительно больше специфических IgG к пшенице (74% против 25,5% у мужчин), кукурузе (77,3% против 22,7%) и ореху колы (71,9% против 28,1%) [26]. Было также установлено значительное увеличение у женщин уровней IgG к яйцам и креветкам [27]. Распространенность пищевой непереносимости у женщин значительно выше, чем у мужчин [28, 29], и это, вероятно, связано с тем, что женские половые гормоны (эстрогены) оказывают провоспалительный эффект и повышают восприимчивость к атопии, в то время как тестостерон — мощный ингибитор гистамина, который, как известно, подавляет дегрануляцию тучных клеток [30, 31]. Результаты исследований возрастных особенностей выявления специфических IgG к пищевым антигенам также неоднозначны. Имеются данные о том, что лица в возрасте до 40 лет имеют более высокие уровни пищевых специфических IgG против глиадина, яичного белка и ячменя по сравнению с пожилыми пациентами [26]. Согласно полученным данным, с возрастом увеличивается уровень IgG к креветкам и крабам; содержание IgG к томатам, курице, свинине и треске снижается, начиная с детского возраста, а затем несколько увеличивается после 45 лет; концентрации IgG к яйцам, молоку, сое, пшенице, кукурузе и рису снижаются с возрастом [27].

Достаточно широко изучают содержание специфических IgG в сыворотке крови при различных патологических состояниях, что может быть полезным для диагностики неблагоприятных пищевых реакций. Однако роль данных антител в патогенезе заболеваний до конца не установлена и клиническая польза тестирования на их наличие пока весьма спорна. Показано, что депрессивные состояния у подростков связаны с большей частотой выявления антител IgG к пищевым антигенам на фоне повышенного уровня гистамина, белка S100b и гомоцистеина. При этом авторы считают, что в патогенезе подростковой депрессии лежит хроническая пищевая антиген-специфичная IgG-опосредованная гиперчувствительность или хроническая пищевая непереносимость, а не хроническое вялотекущее воспаление [32]. При болезни Крона наиболее часто выявляют антитела IgG против риса, томатов, яичного белка/желтка, пшеницы и кукурузы. Введение элиминационной диеты в данном случае способствует формированию длительной ремиссии заболевания [33]. Особенность реакции на пищевые антигены состоит в том, что некоторые из них по своей структуре гомологичны тканям организма, и при нарушении кишечного барьера поступление таких антигенов формирует ответную иммунную реакцию, запуская аутоиммунные процессы [34, 35]. Наибольшую гомологичность к белкам тканей человека имеют следующие пищевые продукты: молоко,

пшеница, богатые глицином пищевые белки, глюканы, пектины, тропомиозин креветок и свинина [36–40]. У детей с аутизмом обнаружено сходство пептидной последовательности между антителом к глиадину белка пшеницы (EQVPLVQQ) и антителом к нервной ткани мозжечка (EDVPLLED), таким образом, у данных пациентов могут вырабатываться антитела как против клеток Пуркинье, так и против глиадиновых пептидов, что может быть причиной некоторых неврологических симптомов аутизма [41]. Сахарный диабет I типа — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, которое некоторые исследователи связывают с влиянием белков коровьего молока [42]. Предполагается также, что антитела, вырабатываемые к альбумину коровьего молока, могут перекрестно реагировать с поверхностным белком, специфичным для β -клеток ($\beta 69$), и, как результат, приводить к их дисфункции. Кроме того, схожесть белков коровьего молока с белками тканей человека рассматривают как причину формирования таких заболеваний, как увеит, рассеянный склероз, системная красная волчанка, болезнь Крона [43, 44]. Установлена высокая схожесть аквапоринов человека с аквапоринами, обнаруженными в растительной пище (соя, кукуруза, шпинат, томат), и с ингибиторами сериновых протеиназ (серпинами) бобовых (фасоль, чечевица, горох, арахис, люпин, люцерна и клевер). Аквапорины — мембранными белки, расположенные в том числе на астроцитах гематоэнцефалического барьера и участвующие в поддержании гомеостаза и водного обмена, электрической активности и модуляции нейронной передачи и возбудимости. Аквапорины растительных продуктов очень стабильны, а, следовательно, попадают в организм в неизменном виде и могут провоцировать формирование аутоиммунных реакций против аквапоринов тканей человека, что приводит к сенсорным нарушениям и нейроаутоиммунным воспалительным заболеваниям [45]. Глицины пищевых белков мяса, курицы, яиц, фруктов, овощей, семян, злаков, риса, сои и др. имеют молекулярное сходство с коллагеном, кератином, актином и рибонуклеарным белком человека, таким образом, проникновение их через барьер слизистой кишечника может способствовать запуску аутоиммунных реакций. Гиперчувствительность к пищевым антигенам злаковых и молочных продуктов выявлена у детей с расстройством аутистического спектра [46]. При

метаболических нарушениях и инсулинорезистентности регистрируют гиперчувствительность к казеину [47]. Кроме того, исследователи предполагают, что IgG-опосредованная гиперчувствительность к антигенам казеина и сои повышает риск развития анемии и гипотиреоза [48]. Возможна роль пищевых антигенов в этиологии и симптоматике тиреоидита Хашимото, при котором антитела IgG, специфичные для сливы, были значительно выше, также была установлена отрицательная корреляция между комбинированными уровнями IgG к кофе, чаю и количеством симптомов [49]. Пищевая аллергия связана со снижением уровня IgA в кишечнике, повышением абсорбции аллергена и изменением микрофлоры [50]. У пациентов с аллергическими симптомами без лабораторных доказательств аллергии наиболее часто встречаются пищевые специфичные IgG к ореху кола, дрожжам, пшенице, красной фасоли, гороху, кукурузе и яичному белку [14]. Данные о влиянии частоты употребления пищевых продуктов на уровень специфичных IgG неоднозначны. Есть работы, свидетельствующие о том, что потребление пищи не коррелирует с уровнем IgG [49]. В других работах авторы указывают на прямую взаимосвязь частоты употребления продуктов и уровня специфичных IgG [25, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специфичные IgG к пищевым антигенам выявляют при патологиях желудочно-кишечного тракта, метаболических нарушениях, нейро-дегенеративных расстройствах, аутоиммунной патологии и пр. Однако механизмы, лежащие в основе изменения проницаемости кишечника и нарушения толерантности к пищевым продуктам, до конца не изучены. Несмотря на наличие исследований по введению элиминационных диет и их положительного эффекта, роль специфичных IgG в патогенезе заболеваний до конца не установлена и клиническая польза тестирования на их наличие спорна. Выявление IgG к пищевым антигенам также имеет гендерные и возрастные особенности. Таким образом, изучение механизмов взаимосвязи нарушения толерантности к пищевым антигенам может послужить основой для разработки терапевтических методов при лечении, а также для прогноза риска формирования патологических состояний.

Литература

- Ma Y, Yin Z, Li L, Chen B, Dai H, Wu D, et al. Food antigens exacerbate intestinal damage and inflammation following the disruption of the mucosal barrier. *International Immunopharmacology*. 2021; 96: 107670. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107670.
- Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J. Gastroenterol.* 2009; 44 (19): 23–9. DOI: 10.1007/s00535-008-2266-6.
- Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory. *Drugs. Gastroenterology*. 2018; 154 (3): 500–14. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
- Colucci R, Pellegrini C, Fornai M, Tirota E, Antonioli L, Renzulli C, et al. Pathophysiology of NSAID-Associated Intestinal Lesions in the Rat: Luminal Bacteria and Mucosal Inflammation as Targets for Prevention. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1340. DOI: 10.3389/fphar.2018.01340.
- D'Inca MR. Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators Inflamm.* 2015; 628157. DOI: 10.1155/2015/628157.
- Fukui H. Increased intestinal permeability and decreased barrier function: does it really influence the risk of inflammation? *Inflamm Intest. Dis.* 2016; 1 (3): 135–45. DOI: 10.1159/000447252.
- Graziani C, Talocco C, Sire R De, Petito V, Lopetuso LR, Gervasoni J, et al. Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23 (2): 795–810. DOI: 10.26355/eurrev_201901_16894.
- Niewiem M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal barrier permeability in allergic diseases. *Nutrients.* 2022; 14 (9): 1893. DOI: 10.3390/nu14091893.
- Gertie JA, Zhang B, Liu EG, Hoyt LR, Yin X, Xu L, et al. Oral anaphylaxis to peanut in a mouse model is associated with gut permeability but not with Tlr4 or Dock8 mutations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2022; 149: 262–74. DOI:

- 10.1016/j.jaci.2021.05.015.
10. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 11 (9): 821–34. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143.
 11. Vojdani A, Gushgari LR, Vojdani E. Interaction between food antigens and the immune system: Association with autoimmune disorders. *Autoimmunity Reviews.* 2020; 19 (3): 1–15. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102459.
 12. Boye JI. Food allergies in developing and emerging economies: need for comprehensive data on prevalence rates. *Clinical and Translational Allergy.* 2012; 2: 1–9. DOI: 10.1186/2045-7022-2-25.
 13. Fu L, Cherayil BJ, Shi H, Wang Y, Zhu Y. Risk assessment and control management of food allergens. *Food Allergy.* 2019; 195–216. DOI: 10.1007/978-981-13-6928-5_9.
 14. Ramachandran B, Yang CT, Downs ML. Parallel reaction monitoring mass spectrometry method for detection of both casein and whey milk allergens from a baked food matrix. *Journal of Proteome Research.* 2020; 19 (8): 2964–76. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00844.
 15. Onoda Y, Aoki Y, Nagai A, Nakamura M, Suzuki K, Futamura K, et al. A case of hen's egg-dependent exercise-induced immediate-type allergy. *Allergology International.* 2020; 69 (3): 476–7. DOI: 10.1016/j.alit.2020.01.006.
 16. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *The Journal of American Medical Association Network Open.* 2019; 2 (1): e185630. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630.
 17. Davis CM, Gupta RS, Aktas ON, Diaz V, Kamath SD, Lopata AL. Clinical management of seafood allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020; 8 (1): 37–44. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.10.019.
 18. Noah TK, Knoop KA, McDonald KG, Gustafsson JK, Waggoner L, Vanoni S, et al. 9 IL-13-induced intestinal secretory epithelial cell antigen passages are required for IgE-mediated food-induced anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019; 144 (4): 1058–1073.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.04.030.
 19. Kulkarni DH, Gustafsson JK, Knoop KA, McDonald KG, Bidani SS, Davis JE, et al. Goblet cell associated antigen passages support the induction and maintenance of oral tolerance. *Mucosal Immunology.* 2020; 13: 271–82. DOI: 10.1038/s41385-019-0240-7.
 20. Khuda SE, Nguyen AV, Sharma GM, Alam MS, Balan KV, Williams KM. Effects of emulsifiers on an in vitro model of intestinal epithelial tight junctions and the transport of food allergens. *Molecular Nutrition & Food Research.* 2022; 66: e2100576. DOI: 10.1002/mnfr.202100576.
 21. Nešić A, Čavić M, Popović M, Zlatanova M, Pieters R, Smit J, et al. The Kiwifruit Allergen Act d 1 activates NF- κ B signaling and affects mRNA expression of TJ proteins and innate pro-allergic cytokines. *Biomolecules.* 2019; 9 (12): 816. DOI: 10.3390/biom9120816.
 22. Бьков А. С., Караулов А. В., Цомартова Д. А., Карташкина Н. Л., Горячкина В. Л., Кузнецов С. Л. и др. М-клетки — один из важных компонентов в инициации иммунного ответа в кишечнике. *Инфекция и иммунитет.* 2018; № 8 (3): 263–72.
 23. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Rotta G, Bonasio R, Granucci F, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol.* 2001; 2: 361–7. DOI: 10.1038/86373.
 24. Rescigno M, Rotta G, Valzasina B, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells shuttle microbes across gut epithelial monolayers. *Immunobiology.* 2001; 204: 572–81. DOI: 10.1078/0171-2985-00094.
 25. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0053612.
 26. Shakoor Z, AlFaifi A, AlAmro B, AlTawil LN, AlOhalay RY. Prevalence of IgG-mediated food intolerance among patients with allergic symptoms. *Ann Saudi Med.* 2016; 36 (6): 386–90. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.386.
 27. Lu S, Wan JS, Su Y, Wu J. Detection and analysis of serum food-specific IgG antibody in Beijing area. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2021; 55 (2): 253–7. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20201027-01309.
 28. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet.* 1994; 343: 1127–30. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90234-8.
 29. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy.* 2001; 56: 1172–9. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00196.x.
 30. Zaitzu M, Narita S-I, Lambert KC, Grady JJ, Estes DM, Curran EM, et al. Estradiol activates mast cells via a non-genomic estrogen receptor-alpha and calcium influx. *Molecular Immunology.* 2007; 44: 1977–85. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.09.030.
 31. Watanabe Y, Tajiki-Nishino R, Tajima H, Fukuyama T. Role of estrogen receptors α and β in the development of allergic airway inflammation in mice: A possible involvement of interleukin 33 and eosinophils. *Toxicology.* 2019; 411 (1): 93–100. DOI: 10.1016/j.tox.2018.11.002.
 32. Tao R, Fu Z, Xiao L. Chronic food antigen-specific IgG-mediated hypersensitivity reaction as a risk factor for adolescent depressive disorder. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics.* 2019; 17 (2): 183–9. DOI: 10.1016/j.gpb.2019.05.002.
 33. Wang G, Ren J, Li G, Hu Q, Gu G, Ren H, et al. The utility of food antigen test in the diagnosis of Crohn's disease and remission maintenance after exclusive enteral nutrition. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2018; 42 (2): 145–52. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.09.002.
 34. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2017; 8: 598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.
 35. Vojdani A. Molecular mimicry as a mechanism for food immune reactivities and autoimmunity. *Altern Ther Health Med.* 2015; 21 (1): 34–45.
 36. Riemekasten G, Marell J, Hentschel C, Klein R, Burmester G-R, Schoessler W, et al. Casein is an essential cofactor in autoantibody reactivity directed against the C-terminal SmD1 peptide AA 83-119 in systemic lupus erythematosus. *Immunobiology.* 2002; 206: 537–54. DOI: 10.1078/0171-2985-00202.
 37. Gershteyn IM, Ferreira LMR. Immunodietica: A data-driven approach to investigate interactions between diet and autoimmune disorders. *J Transl Autoimmun.* 2019; 28 (1): 100003. DOI: 10.1016/j.jtauto.2019.100003.
 38. Watanabe R, Murakami Y, Marmor MD, Inoue N, Maeda Y, Hino J, et al. Initial enzyme for glycosylphosphatidylinositol biosynthesis requires PIG-P and is regulated by DPM2. *EMBO J.* 2000; 19 (16): 4402–11. DOI: 10.1093/emboj/19.16.4402.
 39. Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Verdino P, Keller W, Sperr WR, Valent P. Recombinant carp parvalbumin, the major cross-reactive fish allergen: a tool for diagnosis and therapy of fish allergy. *J Immunol.* 2002; 168: 4576–84. DOI: 10.4049/jimmunol.168.9.4576.
 40. Liu R, Holck AL, Yang E, Liu C, Xue W. Tropomyosin from tilapia (*Oreochromis mossambicus*) as an allergen. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43 (3): 365–77. DOI: 10.1111/cea.12056.
 41. Vojdani A, O'Bryan T, Green JA, Mccandless J, Woeller KN, Vojdani E, et al. Immune response to dietary proteins, gliadin and cerebellar peptides in children with autism. *Nutr Neurosci.* 2004; 7: 151–61. DOI: 10.1080/10284150400004155.
 42. Kohno T, Kobashiri Y, Sugie Y, Takai S, Watabe K, Kaino Y. Antibodies to food antigens in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2002; 55 (1): 1–9. DOI: 10.1016/s0168-8227(01)00250-9.
 43. Natter S, Granditsch G, Reichel GL, Baghestanian M, Valent P, Elfman L. IgA cross-reactivity between a nuclear autoantigen and wheat proteins suggests molecular mimicry as a possible pathomechanism in celiac disease. *Eur J Immunol.* 2001; 31: 918–28. DOI: 10.1002/1521-4141(200103)31:3<918::aid-immu918>#62;3.0.co;2-u.
 44. Vojdani A, Kharrazian D, Mukherjee PS. The prevalence of antibodies against wheat and milk proteins in blood donors and their contribution to neuroimmune reactivities. *Nutrients.* 2013; 6 (1): 15–36. DOI: 10.3390/nu6010015.

45. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, Okuno T, et al. Anti-aquaporin-4 antibody induces astrocytic cytotoxicity in the absence of CNS antigen-specific T cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 394 (1): 205–10. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.157.
46. Черевко Н. А., Скирневская А. В., Розенштейн М. Ю., Новиков П. С., Муравейник О. А. Особенности специфической гиперчувствительности к пищевым антигенам молочного и злакового кластеров у детей с расстройством аутистического спектра. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (1): 159–66.
47. Новиков П. С., Черевко Н. А., Кондаков С. Э., Резапов Б. Р. Гиперчувствительность к пищевым антигенам как предиктор развития метаболического синдрома. Цитокины и воспаление. 2016; 15 (3–4): 280–4.
48. Новиков П. С., Черевко Н. А., Кондаков С. Э. Специфическая

- гиперчувствительность к пищевым антигенам — триггер развития анемии и гипотиреоза. *Российский иммунологический журнал.* 2017; 11 (4): 740–2.
49. Kaličanin D, Brčić L, Barić A, Zlodre S, Baralić M, Lovrić TV. Evaluation of Correlations Between Food-Specific Antibodies and Clinical Aspects of Hashimoto's Thyroiditis. *J Am Coll Nutr.* 2019; 38 (3): 259–66. DOI: 10.1080/07315724.2018.1503103.
50. Smeekens J, Johnson B, Hinton A, Azcárate-Peril MA. Food antigen sensitization in genetically-susceptible mice is influenced by fecal IgA, antigen absorption, and gut microbiome composition. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2021; 147 (2): AB142. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.12.516.
51. Добродеева Л. К., Штаборов В. А., Меньшикова Е. А. Толерантность к пищевым антигенам. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2017; 14 (4): 341–54.

References

1. Ma Y, Yin Z, Li L, Chen B, Dai H, Wu D, et al. Food antigens exacerbate intestinal damage and inflammation following the disruption of the mucosal barrier. *International Immunopharmacology.* 2021; 96: 107670. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107670.
2. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J. Gastroenterol.* 2009; 44 (19): 23–9. DOI: 10.1007/s00535-008-2266-6.
3. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory. *Drugs. Gastroenterology.* 2018; 154 (3): 500–14. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
4. Colucci R, Pellegrini C, Fornai M, Tirotta E, Antonioli L, Renzulli C, et al. Pathophysiology of NSAID-Associated Intestinal Lesions in the Rat: Luminal Bacteria and Mucosal Inflammation as Targets for Prevention. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1340. DOI: 10.3389/fphar.2018.01340.
5. D'Inca MR. Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators Inflamm.* 2015; 628157. DOI: 10.1155/2015/628157.
6. Fukui H. Increased intestinal permeability and decreased barrier function: does it really influence the risk of inflammation? *Inflamm Intest Dis.* 2016; 1 (3): 135–45. DOI: 10.1159/000447252.
7. Graziani C, Talocco C, Sire R De, Petito V, Lopetuso LR, Gervasoni J, et al. Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23 (2): 795–810. DOI: 10.26355/eurrev_201901_16894.
8. Niewiem M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal barrier permeability in allergic diseases. *Nutrients.* 2022; 14 (9): 1893. DOI: 10.3390/nu14091893.
9. Gertie JA, Zhang B, Liu EG, Hoyt LR, Yin X, Xu L, et al. Oral anaphylaxis to peanut in a mouse model is associated with gut permeability but not with Tlr4 or Dock8 mutations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2022; 149: 262–74. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.05.015.
10. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 11 (9): 821–34. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143.
11. Vojdani A, Gushgari LR, Vojdani E. Interaction between food antigens and the immune system: Association with autoimmune disorders. *Autoimmunity Reviews.* 2020; 19 (3): 1–15. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102459.
12. Boye JL. Food allergies in developing and emerging economies: need for comprehensive data on prevalence rates. *Clinical and Translational Allergy.* 2012; 2: 1–9. DOI: 10.1186/2045-7022-2-25.
13. Fu L, Cherayil BJ, Shi H, Wang Y, Zhu Y. Risk assessment and control management of food allergens. *Food Allergy.* 2019; 195–216. DOI: 10.1007/978-981-13-6928-5_9.
14. Ramachandran B, Yang CT, Downs ML. Parallel reaction monitoring mass spectrometry method for detection of both casein and whey milk allergens from a baked food matrix. *Journal of Proteome Research.* 2020; 19 (8): 2964–76. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00844.
15. Onoda Y, Aoki Y, Nagai A, Nakamura M, Suzuki K, Futamura K, et al. A case of hen's egg-dependent exercise-induced immediate-type allergy. *Allergology International.* 2020; 69 (3): 476–7. DOI: 10.1016/j.ait.2020.01.006.
16. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *The Journal of American Medical Association Network Open.* 2019; 2 (1): e185630. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630.
17. Davis CM, Gupta RS, Aktas ON, Diaz V, Kamath SD, Lopata AL. Clinical management of seafood allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020; 8 (1): 37–44. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.10.019.
18. Noah TK, Knoop KA, McDonald KG, Gustafsson JK, Waggoner L, Vanoni S, et al. 9 IL-13-induced intestinal secretory epithelial cell antigen passages are required for IgE-mediated food-induced anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019; 144 (4): 1058–1073.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.04.030.
19. Kulkarni DH, Gustafsson JK, Knoop KA, McDonald KG, Bidani SS, Davis JE, et al. Goblet cell associated antigen passages support the induction and maintenance of oral tolerance. *Mucosal Immunology.* 2020; 13: 271–82. DOI: 10.1038/s41385-019-0240-7.
20. Khuda SE, Nguyen AV, Sharma GM, Alam MS, Balan KV, Williams KM. Effects of emulsifiers on an in vitro model of intestinal epithelial tight junctions and the transport of food allergens. *Molecular Nutrition & Food Research.* 2022; 66: e2100576. DOI: 10.1002/mnfr.202100576.
21. Nešić A, Čavić M, Popović M, Zlatanova M, Pieters R, Smit J, et al. The Kiwifruit Allergen Act d 1 activates NF- κ B signaling and affects mRNA expression of TJ proteins and innate pro-allergenic cytokines. *Biomolecules.* 2019; 9 (12): 816. DOI: 10.3390/biom9120816.
22. Bykov AS, Karaulov AV, Tsomartova DA, Kartashkina NL, Goriachkina VL, Kuznetsov SL, et al. M-cells are one of the important components in initiating the immune response in the gut. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2018; № 8 (3): 263–72. (Russian).
23. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Rotta G, Bonasio R, Granucci F, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol.* 2001; 2: 361–7. DOI: 10.1038/86373.
24. Rescigno M, Rotta G, Valzasina B, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells shuttle microbes across gut epithelial monolayers. *Immunobiology.* 2001; 204: 572–81. DOI: 10.1078/0171-2985-00094.
25. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0053612.
26. Shakoor Z, AlFaifi A, AlAmro B, AlTawil LN, AlOhalry RY. Prevalence of IgG-mediated food intolerance among patients with allergic symptoms. *Ann Saudi Med.* 2016; 36 (6): 386–90. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.386.

27. Lu S, Wan JS, Su Y, Wu J. Detection and analysis of serum food-specific IgG antibody in Beijing area. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2021; 55 (2): 253–7. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20201027-01309.
28. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet*. 1994; 343: 1127–30. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90234-8.
29. Schäfer T, Böhrer E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy*. 2001; 56: 1172–9. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00196.x.
30. Zaitu M, Narita S-I, Lambert KC, Grady JJ, Estes DM, Curran EM, et al. Estradiol activates mast cells via a non-genomic estrogen receptor-alpha and calcium influx. *Molecular immunology*. 2007; 44: 1977–85. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.09.030.
31. Watanabe Y, Tajiki-Nishino R, Tajima H, Fukuyama T. Role of estrogen receptors α and β in the development of allergic airway inflammation in mice: A possible involvement of interleukin 33 and eosinophils. *Toxicology*. 2019; 411 (1): 93–100. DOI: 10.1016/j.tox.2018.11.002.
32. Tao R, Fu Z, Xiao L. Chronic food antigen-specific IgG-mediated hypersensitivity reaction as a risk factor for adolescent depressive disorder. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2019; 17 (2): 183–9. DOI: 10.1016/j.gpb.2019.05.002.
33. Wang G, Ren J, Li G, Hu Q, Gu G, Ren H, et al. The utility of food antigen test in the diagnosis of Crohn's disease and remission maintenance after exclusive enteral nutrition. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2018; 42 (2): 145–52. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.09.002.
34. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2017; 8: 598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.
35. Vojdani A. Molecular mimicry as a mechanism for food immune reactivities and autoimmunity. *Altern Ther Health Med*. 2015; 21 (1): 34–45.
36. Riemekasten G, Marell J, Hentschel C, Klein R, Burmester G-R, Schoessler W, et al. Casein is an essential cofactor in autoantibody reactivity directed against the C-terminal SmD1 peptide AA 83-119 in systemic lupus erythematosus. *Immunobiology*. 2002; 206: 537–54. DOI: 10.1078/0171-2985-00202.
37. Gershteyn IM, Ferreira LMR. Immunodietica: A data-driven approach to investigate interactions between diet and autoimmune disorders. *J Transl Autoimmun*. 2019; 28 (1): 100003. DOI: 10.1016/j.jtauto.2019.100003.
38. Watanabe R, Murakami Y, Marmor MD, Inoue N, Maeda Y, Hino J, et al. Initial enzyme for glycosylphosphatidylinositol biosynthesis requires PIG-P and is regulated by DPM2. *EMBO J*. 2000; 19 (16): 4402–11. DOI: 10.1093/emboj/19.16.4402.
39. Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Verdino P, Keller W, Sperr WR, Valent P. Recombinant carp parvalbumin, the major cross-reactive fish allergen: a tool for diagnosis and therapy of fish allergy. *J Immunol*. 2002; 168: 4576–84. DOI: 10.4049/jimmunol.168.9.4576.
40. Liu R, Holck AL, Yang E, Liu C, Xue W. Tropomyosin from tilapia (*Oreochromis mossambicus*) as an allergen. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43 (3): 365–77. DOI: 10.1111/cea.12056.
41. Vojdani A, O'Bryan T, Green JA, Mccandless J, Woeller KN, Vojdani E, et al. Immune response to dietary proteins, gliadin and cerebellar peptides in children with autism. *Nutr Neurosci*. 2004; 7: 151–61. DOI: 10.1080/10284150400004155.
42. Kohno T, Kobashiri Y, Sugie Y, Takai S, Watabe K, Kaino Y. Antibodies to food antigens in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2002; 55 (1): 1–9. DOI: 10.1016/s0168-8227(01)00250-9.
43. Natter S, Granditsch G, Reichel GL, Baghestanian M, Valent P, Elfman L. IgA cross-reactivity between a nuclear autoantigen and wheat proteins suggests molecular mimicry as a possible pathomechanism in celiac disease. *Eur J Immunol*. 2001; 31: 918–28. DOI: 10.1002/1521-4141(200103)31:3<918::aid-immu918>#62;3.0.co;2-u.
44. Vojdani A, Kharratian D, Mukherjee PS. The prevalence of antibodies against wheat and milk proteins in blood donors and their contribution to neuroimmune reactivities. *Nutrients*. 2013; 6 (1): 15–36. DOI: 10.3390/nu6010015.
45. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, Okuno T, et al. Anti-aquaporin-4 antibody induces astrocytic cytotoxicity in the absence of CNS antigen-specific T cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 394 (1): 205–10. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.157.
46. Cherevko NA, Skirnevskaya AV, Rozenshtein MY, Novikov PS, Muraveinik OA. Features of specific hypersensitivity to food antigens of milk and cereal clusters in children with autism spectrum disorder. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (1): 159–66. (Russian).
47. Novikov PS, Cherevko NA, Kondakov SE, Rezapov BR. Hypersensitivity to food antigens as a predictor of metabolic syndrome. *Cytokines and inflammation*. 2016; 15 (3–4): 280–4. (Russian).
48. Novikov PS, Cherevko NA, Kondakov SE. Specific hypersensitivity to food antigens is a trigger for the development of anemia and hypothyroidism. *Russian Journal of Immunology*. 2017; 11 (4): 740–2. (Russian).
49. Kaličanin D, Brčić L, Barić A, Zlodre S, Barbalić M, Lovrić TV. Evaluation of Correlations Between Food-Specific Antibodies and Clinical Aspects of Hashimoto's Thyroiditis. *J Am Coll Nutr*. 2019; 38 (3): 259–66. DOI: 10.1080/07315724.2018.1503103.
50. Smeekens J, Johnson B, Hinton A, Azcárate-Peril MA. Food antigen sensitization in genetically-susceptible mice is influenced by fecal IgA, antigen absorption, and gut microbiome composition. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021; 147 (2): AB142. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.12.516.
51. Dobrodeeva LK, Shtaborov VA, Menshikova EA. Tolerance to food antigens. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2017; 14 (4): 341–54. (Russian).