



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“ – БИТОЛА
ТЕХНОЛОШКО ТЕНИЧКИ ФАКУЛТЕТ ВЕЛЕС**



Иновативни технологии за Храна и Нутриционизам

**НЕТОЛЕРАНЦИЈА НА ХРАНА НА СПЕКТАРОТ НАРУШУВАЊА
КАЈ АУТИЗМОТ (СНА)**

докторски проект

Кандидат
Диола Дости
Индекс бр.3

Ментор
Ред.проф. Д-р Зора Узуноска

СОДРЖИНА

1. Абстракт	4
2. Вовед.....	5
3. Материјали и методи.....	6
3.1.Статистичка анализа.....	7
4. Резултати и дискусија.....	8
5. Заклучок.....	16
6. Благодарност	17
7. Користена литература	17

НЕТОЛЕРАНЦИЈА НА ХРАНА НА СПЕКТАРОТ НАРУШУВАЊА КАЈ АУТИЗМОТ (СНА)

Диола Дости

Универзитет Св. "Климент Охридски" - Битола
Технолошко технички факултет - Велес
Mesimetedioles@gmail.com

Зора Узуноска

Универзитет Св. "Климент Охридски" - Битола
Технолошко технички факултет - Велес
Zora51@hotmail.com

Апстракт

СНА е комплексно невро-развојно нарушување со зголемена преваленца ширум светот. Неговата етиологија е мултифакторијална. Истражувањето сугерира потенцијална врска помеѓу нетолеранцијата на храна и манифестацијата на симптоми на СНА. Оваа студија имаше за цел да ја истражи преваленцата на нетолеранција на храна кај лицата со СНА во однос на лицата без нарушувања. Вкупно 105 учесници со СНА и 105 контроли беа вклучени во оваа студија. Нетолеранцијата на храна беше евалуирана со мерење на IgG4 антитела како одговор на различни прехранбени производи. Статистички анализи, вклучувајќи неспарени t-тестови и Пирсоновите корелации беа употребени за испитување на податоците.

Нашите наоди открија дека голем број на СНА лица покажаа покачени одговори на IgG4 на одредена храна и тоа на: кравјо млеко, казеин, јајца жолчка, белка од јајце, овчо млеко, пченица и глутен. Овие резултати укажуваат на сигнификантна поврзаност помеѓу нетолеранција на храна и СНА ($p < 0,02$). Нетолеранцијата на храна беше забележана и во контролната група, но во значително помал број.

Оваа студија обезбедува убедливи докази за поврзаноста помеѓу нетолеранцијата на храна, особено покачените нивоа на IgG4 антителата и СНА. Нетолеранцијата сама по себе не може да ја земе предвид сложеноста на СНА, но нашите резултати ја нагласуваат важноста на исхраната во справувањето со СНА симптомите. Понатамошно истражување е потребно за да се разоткријат прецизните механизми кои се во основата на оваа врска и нејзините импликации за третман и управување со аутизмот, со цел да се подобри квалитетот на животот на поединците со СНА.

Клучни зборови: Спектар нарушувања кај аутизмот, нетолеранција на храна, IgG4 антитела, исхрана фактори, гастроинтестинални симптоми

1. Вовед

Нарушувањето на спектарот кај аутизмот (СНА) е сложена состојба на невро-развој што се карактеризира со дефицити во комуникацијата, социјалната интеракција и низа модели на однесување (Американска психијатриска асоцијација, 2013). Додека неговата прецизна етиологија останува нерасветлена, истражувачите сугерираат мултифакториелен модел, кој опфаќа генетски, еколошки и биолошки фактори (Adams et al., 2006). Меѓу безброј предизвици со кои се соочуваат лицата со СНА, често е занемарената врска помеѓу СНА и симптомите на гастроинтестиналниот тракт (ГИТ) (Силва 2011).

СНА има различни карактеристики, вклучувајќи тешкотии во комуникацијата и социјалната интеракција, сензорни чувствителности, повторувачки однесувања и отпорност на рутински промени (Newschaffer et al., 2007). Недостатоците во комуникацијата се прошируваат на невербалните аспекти, што влијае на способноста на поединците да предвидуваат и да се вклучат во разговори, што доведува до социјална изолација. Сензорните чувствителности често се манифестираат како засилени реакции на сензорни стимули и селективни преференци за храна, познати како здравствена неофобија (Рутер, 2015). Овие модели на селективност на исхраната може да доведат до ограничени диети, што потенцијално ќе влијае на исхраната и на целокупното здравје (Gaugler et al., 2014).

Дијагнозата на СНА се потпира на клиничка евалуација и користење на дијагностички и статистички прирачник за ментални нарушувања (DSM-5), ажуриран во 2013 година, кој ги идентификува дефицитите во реципрочната социјална интеракција и комуникација како клучни дијагностички критериуми (Американско психијатриско здружение, 2013). Хетерогеноста на симптомите на СНА бара индивидуална грижа и стратегии за интервенција.

Етиологијата на СНА е мултифакторијална, вклучувајќи генетски, еколошки и биолошки фактори (Huguet et al., 2013). Наследноста е значаен фактор, генетското учество достигнува од 60% до над 80% (Sandin et al., 2017). Мутациите и спојувањето на гените како SHANK3 се поврзани со СНА (Durand et al., 2007; Guilmatre et al., 2014). Факторите на животната средина, вклучувајќи го загадувањето на воздухот, инфекциите на мајката, стресот и лековите за време на бременоста, исто така се поврзани со зголемен ризик од СНА (Raz et al., 2015; Herbert, 2010).

Покрај тоа, се појави интригантна врска помеѓу СНА и микрофлората во цревата. Истражувањата сугерираат променети цревни микробиолошки профили кај индивидуи со СНА во споредба со здравите контроли (Paula Krakowiak et al., 2011). Оваа промена може да влијае не само на гастроинтестиналниот тракт со различни симптоми, туку и потенцијално да влијае на централниот нервен систем (ЦНС) преку преминувањето на молекулите, од цревата во крвотокот (Kang et al., 2019).

Примарниот фокус на СНА со невролошките и бихејвиоралните аспекти, понекогаш, ја засени неговата поврзаност со симптомите на ГИТ. Сепак, истражувањата покажуваат дека значителен дел од лицата со СНА имаат проблеми со ГИТ, со симптоми кои се движат од абдоминална болка до запек и дијареа (Николов и сор., 2009). Овие симптоми, заедно со селективноста во исхраната, создаваат клинички фенотип кој се карактеризира со проблематично однесување како анксиозност и агресивност (Fulceri et al., 2016). Забележана е поврзаност помеѓу специфичните проблеми во однесувањето, како

што се анксиозност и агресија, и зголемен степен на нарушувања на ГИТ (Fulceri et al., 2016).

Имено, истражувањето на Ванг (Wang et al., 2011) сугерира дека изменетиот состав на микробиоти во цревата може да биде основа за некои симптоми на ГИТ кај СНА. Намалени нивоа на есенцијални цревни бактерии се забележани кај децата со СНА во споредба со здравите контроли .

Диететските интервенции и специјализираните диети привлекоа внимание како потенцијални алатки за ублажување на ГИТ симптомите на СНА и подобрување на квалитетот на животот на засегнатите поединци. Меѓу овие диети, се издвојува диетата без глутен/без казеин (GF/CFD), чија цел е да се елиминираат глутенот и млечните производи. Додека некои студии сугерираат потенцијални придобивки, други ја доведуваат во прашање неговата универзална ефикасност и неговото влијание врз внесот на хранливи материи и симптомите на ГИТ (Ghalichi et al., 2016). Покрај GF/CFD, истражени се и други диететски пристапи, како што се кетогената диета (KD), специфична диета со јаглени хидрати и медитеранска исхрана.

Пред спроведување на специфични диети, од клучно значење е да се процени потенцијалната нетолеранција на храна, која е позастапена кај лицата со СНА (Американска психијатриска асоцијација, 1994). Откривањето на нетолеранцијата на храна често вклучува тестови за имуноглобулин G (IgG) антитела (Светска здравствена организација, 2016), особено со користење на подкласата IgG4, која е најефективниот и најточниот индикатор за нетолеранција, особено ка субјектите со СНА. Тоа беше цел на нашето првично истражување и подготовка на овој проект.

Нашата понатамошна студија ќе биде фокусирана на имплементација на GF/CFD комбинирана со суплементи и дигестивни ензими, кај субјекти со СНА во период од 1 година и на влијанието на оваа диета врз нивните ГИТ и бихејвиорални симптоми.

2. Методи и материјали

Ова студија, е одобрена од Технолошко-техничкиот факултет во Велес, при универзитетот „Св. Климент Охридски“-Битола. Субјектите се поделени во 2 групи, испитувана група - лица со СНА; и контролна група - поединци со нормален невrorазвој.

Студијата опфати вкупно 210 пациенти, секоја група имаше по 105 учесници, кои ја посетуваа медицинската лабораторија „Маслиново“ во Приштина, Косово, во периодот од јули 2020 до јули 2021 година и беа подложени на тест за нетолеранција на храна. Учесниците го извршија тестот користејќи ги подкласите на IgG4, што е најефективниот и најточниот индикатор за нетолеранција, особено за поврзаноста со СНА субјектите.

Првото преданалитичко и пред-тестирање правило беше дека испитаниците не престануваат да консумираат храна 3 недели, бидејќи полуплазматскиот век на IgG4 е 18-21 ден. Реагенсот беше изваден од фрижидер и оставен на собна температура 30 минути пред тестирањето, од учесниците беа земени 30 микролитри капиларна крв и по 50 минути беа добиени резултати (Haskå et al., 2011). Формуларот кој е користен за детектирање на нетолеранција на храна е претставен во Табела 1.

INTOLERANÇË USHQIMORE				Code	Food	I	II	III	Code	Food	I	II	
				1	f4.	Wheat (Grurë)				f1	Egg white		
				2	f5	Rye (Thekër)				f75	Egg yellow		
				3	f6	Barley (Elb)				f78	Casein (Kazeinë)		
				4	f7	Oat(tërshërë)				f199	Cow's milk		
				5	fx87	Grain Mix A				f300	Goat's milk		
				6	fx602	Grain Mix B				f325	Sheep's milk		
NUTRISMART – Level				slgG4 Concentration									
1				I ulët/Low									
2				Mesatar/Mean									
3				I lartë /High									
Name/Emri:				11	f13	Peanut (Kikirikë)				f25	Tomato (Domate)		
Surname/Mbiemri:				12	f17	Hazelnut (Lajthi)				fx144	Legume Mix		
Date of birth/Data e lindjes:				13	f20	Almond (Bajame)				fx98	Veg Mix A		
Residence/Vendbanimi:				14	f29	Banana (Banane)				fx99	Veg Mix B		
				15	fx88	Fruit Mix A				fx96	Leek Mix		
				16	fx90	Fruit mix B				f88	Lamb/Mutton		
				17	f49	Apple (Mollë)				fx91	Meat Mix A		
				18	f52	Pineapple (Ananas)				fx92	Meat Mix B		
				19	f84	Kiwi fruit (Kivi)				f955	Coffee (Kafe)		
worked by/punoi:				20	f97	Cacao (Kakao)				f89	Mustard		

Табела 1. Формулар за нетолеранција на храна со IgG4 од Olive Medical & Laboratory

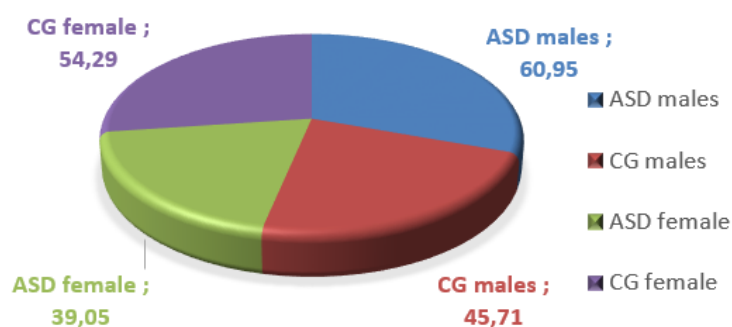
2.1. Статистичка анализа

t-тест. Се базира на два независни примероци. За да се даде оваа изјава, се споредува средната вредност од двата примерока. Ако разликата е доволно голема, се претпоставува дека двете групи се значително различни. $p < 0,05$ се смета за статистички значајна разлика.

Пирсоновиот тест беше користен за да се утврди корелацијата помеѓу двете групи. Резултатите од тестот за нетолеранција на храна, карактеристиките на групата и расчленувањето по пол и возраст беа обработени и анализирани со анализа на податоци во Microsoft Excel. Добиените резултати се претставени во табеларни и графички формати.

3. Резултати и дискусија

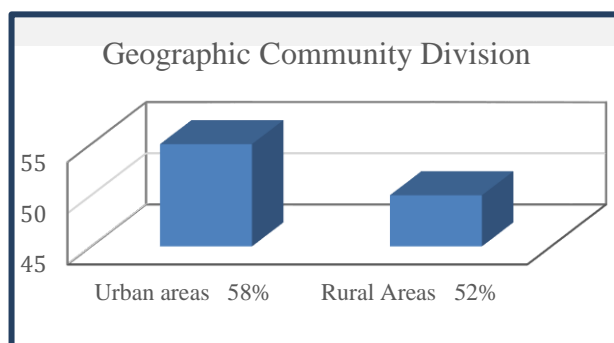
Присутен е поголем број на мажи со СНА (64) или 60,95 % во споредба со жени (41) или 39,05 %. Просечната возраст на испитуваните субјекти беше 24 години, а опсегот на возраст беше 1,5 -75 години (Слика 1), додека контролната група се состоеше од 57 жени (54,29%) и 48 мажи (45,71%). Просечната возраст беше 29 години, а опсегот на возраст беше 2-66 години. Во контролната група, напротив, жените доминираа над мажите (57-39,05% vs. 48-45,71%)



Графикон 1. Испитувана и контролна група према пол

Во однос на географската положба, сите учесници беа од Косово, со исклучок на еден учесник (маж) кој живеел во Германија, а роден во Приштина. Мнозинството беа од Приштина 54%, а останатите од други градови како: Пеќ, Феризај, Вуштри, Ѓакове итн.

Тие, исто така, живееле во различни региони на Косово каде што 58% од испитаниците живеат во урбани средини а 52% во рурални области (Слика 2.)



Графикон 2. Поделба на испитаниците според географската положба (урбана/рурална)

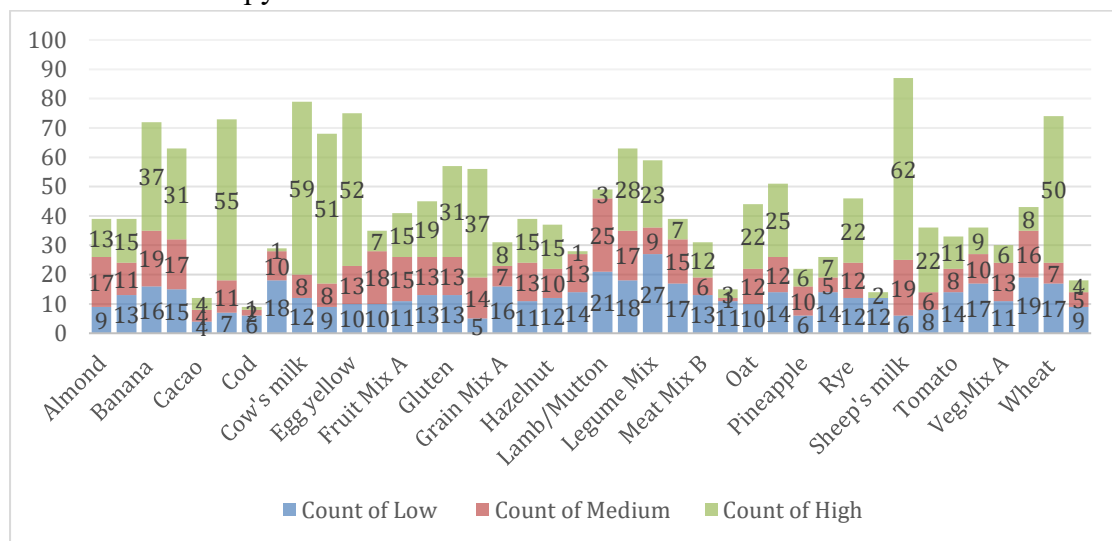
И двете групи припаѓаат на различни економски и интелектуални нивоа. Некои од членовите на испитаниците ги изгубиле своите родители во различни околности. (Пример: членот со аутизам, маж, роден 1972 година, ги загубил двата родитела поради

нивната возраст, како и маж, роден од 1969 година итн.) Така, вкупно 100 татковци и 102 мајки ја завршија студијата.

Според образовното ниво, поголем број татковци имале високо образование во споредба со мајките (59 vs. 39). Мајките почесто имале завршено средно образование во споредба со татковците (63 vs. 41). Некои од мајките изјавиле дека можат да се занимаваат со некои во основа мануелни вештини, кои не се сертифицирани како професионална диплома (плетење, рачна изработка итн.). Со оглед на тоа што го посветувале своето време на своите деца со аутизам, само 28% од нив имале работа, па така другите членови на семејството се грижеле за детето со аутизам. Други жени (77%) биле невработени, дури мислеле дека имаат високо образование, но не можеле да работат поради посветеноста на детските потреби.

Затоа, мажите биле пообразовани (59%) и вработени (83%). Тие, во повеќето случаи, биле оние што финансиски го издржувале семејството. 6 случаи на семејства пријавиле дека добивале социјална/економска помош и поддршка од владата, бидејќи ниту еден од родителите немал работа, а на другите родители им биле дијагностицирани вродени болести. категориите исто така одбија да бидат дел од групата за третман на СНА, бидејќи немаа можност да си ги дозволат трошоците за студијата. Меѓу овие 105 субјекти со аутизам, само 39 прифатија и се согласија да бидат дел од клиничкото испитување како таканаречена „група за нутриционистички третман“, да подлежат на строга диета и внес на суплемементи, 42 субјекти останаа како „група што не се лекува“, а 24 аутистични лица целосно одбија да бидат дел од ова испитување, да подлежат на контроли, медицински прегледи, рутини итн.

Вкупните информации за резултатите од тестот за нетолеранција на храна во СНА групата, со детекции на сите три степени на IgG4 се претставени во Графикон 3 подолу. Формуларот содржи 40 производи кои припаѓаат на различни категории на храна како што се овошје, месо, риба, јајца, зеленчук, житарки и млечни производи. Сепак, високиот опсег на IgG4, кој има дијагностичка вредност, беше важно да се открие во нашата СНА група.

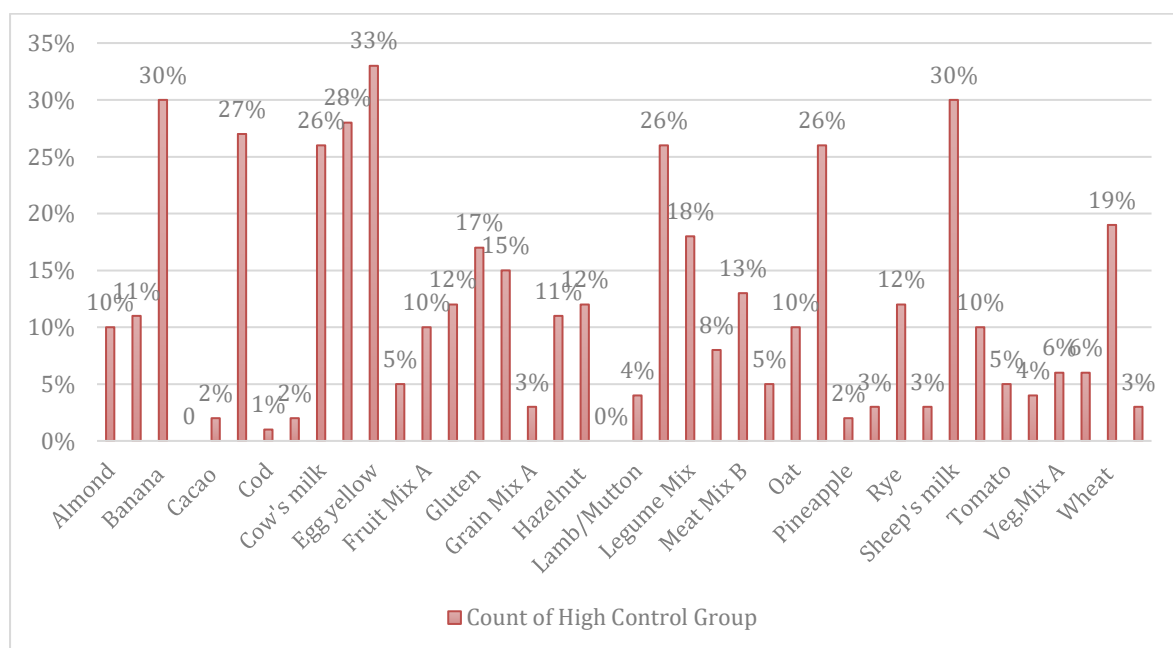


Графикон 3. Вкупен профил на тест за нетолеранција на храна кај СНА испитаниците

Во едно истражување, откриено е дека околу 33% од лицата со аутизам имаат високи вкупни вредности на IgE (Lukarelli, 1995). Резултатите од тестирањето, во нашата студија, укажуваат на високи вредности на IgG4 кај голем број пациенти со СНА и тоа на следната храна: на кравјо млеко - 59 испитаници (56%), на казеин -55 аутистични субјекти (52%), на жолчка од јајце - 52 испитаници (50%), на белка од јајце - 51 испитаници (49%), на овчо млеко - 62 (59%), на пченица - 50 испитаници (48%)и на глутен - 31 испитаници (30%).

Резултатите покажуваат дека значителен процент од СНА лицата покажале покачени вредности на IgG4 антители, како одговор на одредени прехранбени производи. Овие наоди укажуваат на потенцијална врска помеѓу нетолеранцијата на храна и СНА. Меѓутоа, контролната група, исто така, прикажа субјекти со зголемени стапки на нетолеранција кон различни прехранбени производи, што укажува дека чувствителноста на храна можеби не е ексклузивна за лица со СНА.

Податоците на контролната група се прикажани подолу на Графикон 4, пресметани во проценти. Како што е наведено, оваа група има субјекти со високи стапки на нетолеранција, поврзани со различни прехранбени производи. Р-вредноста е приближно 2%, пониска од 5%, што служи како показател дека нултата хипотеза е отфрлена, така што врската помеѓу специфичната нетолеранција на храна и нарушувањата од спектарот на аутизмот е значајна ($p < 0,02$).



Графикон 4. Тест за нетолеранција на храна во контролната група

Бидејќи нашиот главен фокус е да ја одредиме хипотезата за нетолеранција на храна споредувајќи ги овие две групи, кои се неповрзани, така што независните примероци едни од други и податоците од секоја група се вообичаено дистрибуирани, неспарен t-тест (или независен t-тест) се користи за пресметување на р-вредноста.

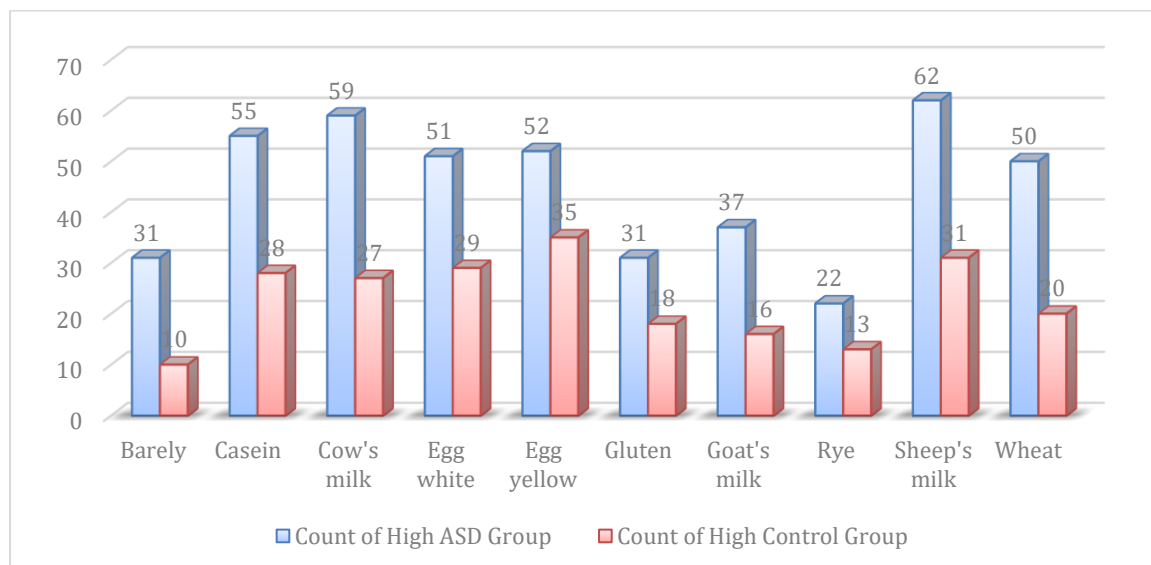
Неспарениот t-тест се користи за популацијата, врз основа на два независни примероци. За да се даде оваа изјава, се споредува средната вредност на двата

примерока. Ако разликата е доволно голема, се претпоставува дека двете групи се разликуваат. Прво беше направена проценка на значајноста помеѓу двете групи, врз основа на сите тестирани намирници и беше пресметана р-вредноста (Табела 2).

t-Test: Two-Sample Assuming Unequal Variances	Count of High ASD Group	Count of High Control Group
Mean	19.975	12.5
Variance	318.5891026	99.8974359
Observations	40	40
Hypothesized Mean Difference	0	
df	61	
t Stat	2.311002666	
P(T<=t) one-tail	0.012113939	
t Critical one-tail	1.670219484	
P(T<=t) two-tail	0.024227877	
t Critical two-tail	1.999623585	

Табела 2. P(T<=t) пресметка и со алфа 0,05 (t-тест пресметки P=0,024227877)

Потоа, беше селектирана специфична храна со највисока вредност на IgG4, со цел да се специфицира значењето на одредена храна, а потоа да може да се одреди типот на диета на која треба СНА испитаниците да се подложат, врз основа на резултатите од тестот за нетолеранција на храна (Графикон 5 и Табела 3).



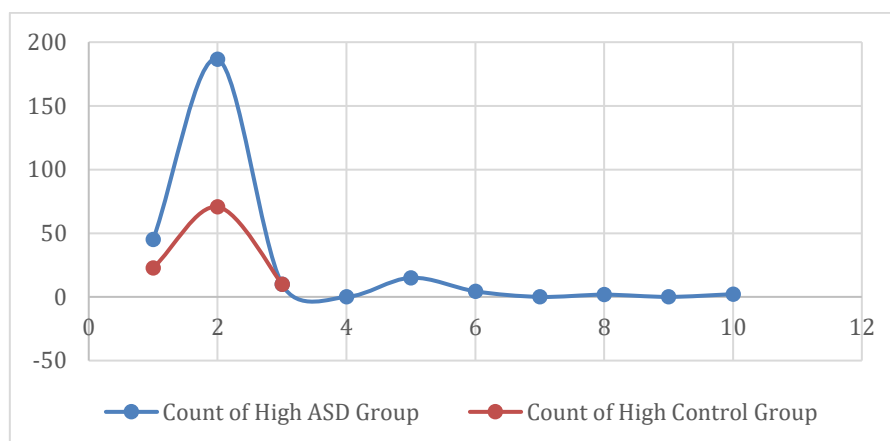
Графикон 5. Највисока детектирана вредност на IgG4 за специфична храна во испитуваната и контролната група

Во 2004 година, истражувањето на Војдани, и соработниците (Vojdani et al.), открило значително повисоки нивоа на антитела на глутен и церебеларни пепти во повеќе од 80% од случаите со аутистичко нарушување.

Во нашата студија, констатирана е статистички значајна разлика ($p=0,0005$) помеѓу бројот на пациенти со СНА и на контролната група, нетолерантни на одредена храна, како што е: на казеин (55 vs. 28); на жолчка од јајце (52 vs. 35); на белка од јајце (49 vs. 28); на пченица (50 vs. 20), на глутен (31 vs. 18); на 'рж (23 vs 13); на јачмен 31 vs. 10); на кравјо млеко (59 vs. 27); и на овчо млеко (62 vs. 31).

	Count of High ASD Group	Count of High Control Group
Mean	45	22.7
Variance	186.6666667	70.67777778
Observations	10	10
Hypothesized Mean Difference	0	
df	15	
t Stat	4.39589656	
P(T<=t) one-tail	0.000260587	
t Critical one-tail	1.753050356	
P(T<=t) two-tail	0.000521173	
t Critical two-tail	2.131449546	

Табела 3. P(T<=t) пресметка со две опашки со алфа 0,05



Графикон 6. Два примероци претпоставувајќи нееднакви варијанти

Откако констатиравме сигнификантност на резултатот од p-вредноста за одредена храна, сакавме да откриеме дали постои корелација помеѓу двете групи, користејќи го Пирсон-овит тестот за корелации и пакетот алатки за анализа на податоци во Microsoft Excel. Констатирана е значајна корелација ($p=0,001$).

SUMMARY OUTPUT					
Regression Statistics					
Multiple R		0.856102829			
R Square		0.732912053			
Adjusted R Square		0.69952606			
Standard Error		4.608343559			
Observations		10			
ANOVA					0.001 < 0.05
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	466.2053571	466.2054	21.95268076	0.001570917
Residual	8	169.8946429	21.23683		
Total	9	636.1			
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>
Intercept	-1.005357143	5.265135155	-0.19095	0.853324675	-13.14678058
Count of High ASD Group	0.526785714	0.11243207	4.685369	0.001570917	0.267516895

Табела 4. Статистички резултати

Правилото за одлучување е следново: Ако нашата р-вредност е дадена со значајноста F или р-вредност, и ако е помала од 0,5 тогаш корелацијата е статистички точна, а бидејќи 0,001 е помала од 0,05, тоа покажува дека корелацијата е всушност значајна. Значи, постои значајна позитивна корелација помеѓу највисоката вредност на IgG4 во СНА групата, како и во контролната група.

Откако го добивме резултатот дека постои значајна статистичка поврзаност и корелација помеѓу аутизмот и нетолеранцијата на храна, се наметна потреба за модификација, односно елиминација и замена на прехранбените производи.

Првично, се обидовме да откриеме која храна се смета за фактор на ризик за децата со аутизам. За да ја исполниме втората цел на нашата студија, а тоа е измената на исхраната со храна, моравме да разбереме која храна точно има висока преваленца да предизвика нетолеранција на храна во СНА категоријата. Така, прехранбените производи ги поделивме во мали групи, по категории и нутритивни вредности.

Петте групи на храна се овошје, зеленчук, житарки, протеинска храна и млечни производи. Насоките за исхрана за Американците за 2015-2020 година, ја нагласуваат важноста на севкупниот модел на здрава исхрана со сите пет групи како клучни градежни блокови, плус масла. Секоја група на храна вклучува разновидна храна која е слична во нутриционистички аспект и секоја група игра важна улога во целокупниот модел на здрава исхрана (Табела 5.).

Food Group	Subgroups	Sample of Foods tested
Fruits	Whole Fruit	Apple, Banana, Kiwi, Fruit Mix A, Fruit Mix Pineapple
	Fruit Juice	
Vegetables	Dark Green Vegetables	Potato, Tomato, Leek Mix, Veg. Mix A, Veg. Mix B, Mustard
	Red and Orange Vegetables	
	Beans and Peas	
	Starchy Vegetables	
	Other Vegetables	
Grains	Whole Grains	Barley, Grain Mix A, Grain Mix B, Oat, Rye, Wheat, Gluten
	Refined Grains	
Protein Food	Seafood	Meat Mix A, Meat Mix B, Lamb/Mutton, Fish Mix, Tuna, Cod, Egg white, Egg yellow, Peanut, Almond, Hazelnut, Soy, Legume Mix
	Meat, Poultry and Eggs	
	Nuts, Seeds and Soy,	
Diary	Milk and Yogurt Cheese	Cow's milk, Goat's milk, Casein, Sheep's milk

Табела 5. Храна врз основа на категории и нутритивни вредности

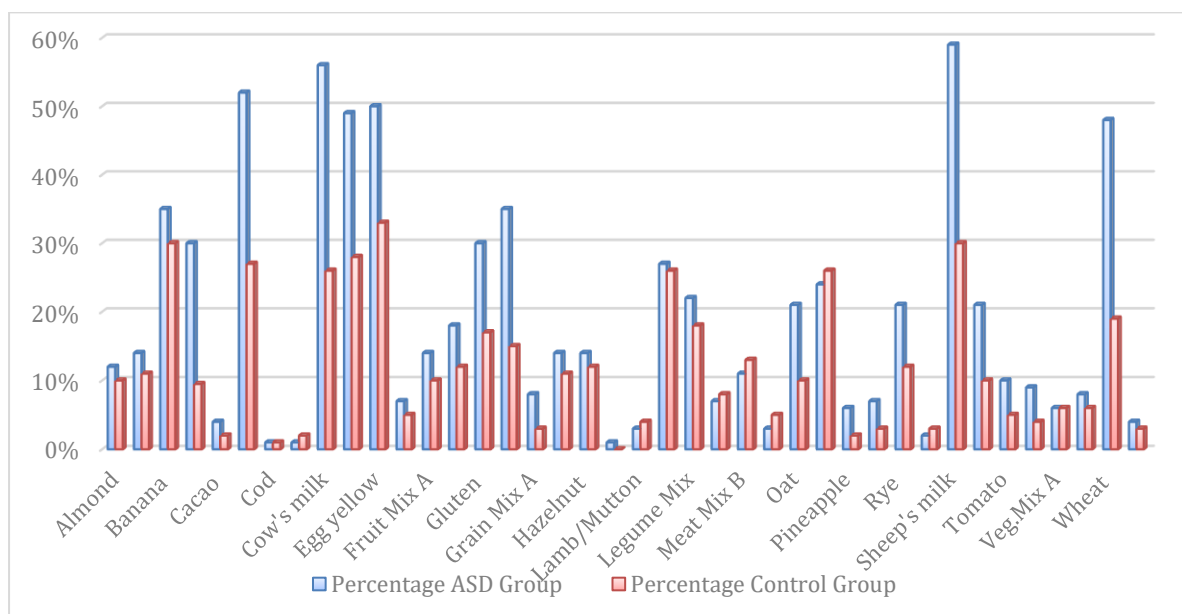
Поделба на хранливи материи- категорија	p-вредност
Овошје	0.28
Зеленчук	0.36
Зрна*	0.04
Млечни производи *	0.01
Протеинска храна	0.09
Друго	0.46

Табела.6. Број на податоци за категоријата храна, врз основа на t-тест

Добиените статистички и клинички податоци силно сугерираат дека децата со АСН имаат абнормален имунолошки одговор на одредена храна, особено на глутен (во пченица, 'рж, јачмен, овес) * и на казеин (во млечни производи)*. Тие имаат чувствителност на храна и сите собрани податоци известуваат дека врската помеѓу нетолеранцијата на храна и СНА е значајна ($p = 0,03$), што веројатно се базира на поврзаноста со употребата на млечни производи и житарки.

Нашите резултати сугерираат дека нетолеранцијата на храна е веројатен фактор на ризик кај аутистичните деца, што може да иницира потешка форма на ГИТ симптоми и на однесување. Имајќи предвид дека аутизмот е мулти-факторијално нарушување, нетолеранцијата не може да биде единствениот етиолошки фактор одговорен за неговата

зголемена преваленца во последните 20-30 години. Потребни се дополнителни лонгитудинални проспективни студии.



Слика 7. Процентот на испитаници во ASD и контролната група кои манифестираше нетолеранција на одредена храна

4. Заклучок

Нашите наоди открија значајна поврзаност помеѓу нетолеранцијата на храна, конкретно покачените нивоа на IgG4антителата и СНА. Имено, значителен процент од лицата со СНА покажаа зголемени одговори на IgG4 на различни прехранбени производи, вклучувајќи кравјо млеко, казеин, жолчка од јајце, белка од јајце, овчо млеко, пченица и глутен. Овие резултати укажуваат на потенцијална врска помеѓу нетолеранцијата на храна и сериозноста на симптомите на СНА.

Важно е да се истакне дека нетолеранцијата на храна не била ексклузивна за СНА групата, бидејќи контролната група, исто така, покажала субјекти со зголемена нетолеранција кон одредена храна. Сепак, преваленцата на нетолеранција на храна беше значително повисока во СНА групата во споредба со контролната група, што укажува дека тоа може да биде фактор кој придонесува за нарушувањето.

Нашата студија ја нагласува потребата од понатамошни истражувања за сеопфатно да се разбере сложената врска помеѓу нетолеранцијата на храна и аутизмот. Иако нашите наоди сугерираат поврзаност, од суштинско значење е да се признае дека аутизмот е мултифакториелно нарушување со различни фактори кои придонесуваат. Нетолеранцијата на храна сама по себе не може да ја објасни зголемената преваленца на аутизмот забележана во последниве години.

Како заклучок, нашите резултати даваат вредни сознанија за потенцијалната улога на нетолеранција на храна кај лицата со СНА. Ова знаење може да иницира имплементација на диететски интервенции и терапевтски стратегии за управување со симптомите на СНА. Сепак, потребна е континуирано истражување за да се разјаснат

прецизните механизми кои лежат во основата на оваа врска и нејзините импликации за третман и управување со аутизмот.

Благодарност

Нема соодветни зборови за да ја пренесам мојата длабока благодарност и почит, кон мојот истражувачки ментор проф. д-р Зора УЗУНОСКА за давање насоки, за несебична поддршка, за пренесување на нејзината експертиза и искуство во секој сегмент на проектот и за експедитивните повратни информации .

Благодарност и до проф. доц. д-р Африм БЛИТА за неговата подготвеност да го пренесе своето искуство и задоволство од соработката.

Благодарна сум на проф. Весна Антоска КНИГХТС за нејзиниот придонес и поддршка. Исто така, им благодарам на сите семејства и нивните деца со АСН за учеството во студијата.

Сакам да им се заблагодарам на моите родители и на моите ќерки за нивната љубов и охрабрување, без кои никогаш немаше да уживам во толку многу можности.

Користена литература

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. ISBN 978-0-89042-555-8.

Cade, R., M. Privette, M. Fregly, N. Rowland, Z. Sun, V. Zele, H. Wagemaker, and C. Edelstein.(2000). "Autism and Schizophrenia: Intestinal Disorders." *Nutritional Neuroscience* 3 (1): 57-72.

De Magistris, L., A. Picardi, D. Siniscalco, M.P. Riccio, A. Sapone, R. Cariello, S. Abbadessa, N. Medici, K.M. Lammers, C. Schiraldi, et al. (2013). "Antibodies against Food Antigens in Patients with Autistic Spectrum Disorders." *BioMed Research International* 2013: 1-11.

Gaugler, T., L. Klei, S.J. Sanders, C.A. Bodea, A.P. Goldberg, A.B. Lee, M. Mahajan, D. Manaa, Y. Pawitan, J. Reichert, et al. (2014). "Most Genetic Risk for Autism Resides with Common Variation." *Nature Genetics* 46: 881-885.

Ghalichi, F., J. Ghaemmaghami, A. Malek, and A. Ostadrahimi. (2016). "Effect of Gluten-Free Diet on Gastrointestinal and Behavioral Indices for Children with Autism Spectrum Disorders: A Randomized Clinical Trial." *World Journal of Pediatrics* 12: 436-442.

Haskå, L., R. Andersson, and M. Nyman. (2011). "The Effect of Dietary Fiber from Wheat Processing Streams on the Formation of Carboxylic Acids and Microbiota in the Hindgut of Rats." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 59: 3406-3413.

Herbert, M.R. 2010. "Contributions of the Environment and Environmentally Vulnerable Physiology to Autism Spectrum Disorders." *Current Opinion in Neurology* 23: 103-110.

Julio-Pieper, M., J.A. Bravo, E. Aliaga, and M. Gotteland. (2014). "Review Article: Intestinal Barrier Dysfunction and Central Nervous System Disorders—A Controversial Association." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 40: 1187-1201.

Jyonouchi, H., L. Geng, A. Ruby, C. Reddy, and B. Zimmerman-Bier. (2005). "Evaluation of an Association Between Gastrointestinal Symptoms and Cytokine Production Against Common Dietary Proteins in Children with Autism Spectrum Disorders." *The Journal*

of *Pediatrics* 146: 605-610.

Jyonouchi, H., S. Sun, and N. Itokazu. (2002). "Innate Immunity Associated with Inflammatory Responses and Cytokine Production Against Common Dietary Proteins in Patients with Autism Spectrum Disorder." *Neuropsychobiology* 46: 76-84.

Iovene, M.R., F. Bombace, R. Maresca, A. Sapone, P. Iardino, A. Picardi, R. Marotta, C. Schiraldi, D. Siniscalco, N. Serra, et al. (2016). "Intestinal Dysbiosis and Yeast Isolation in Stool of Subjects with Autism Spectrum Disorders." *Mycopathologia* 182: 349-363.

Lucarelli, S., T. Frediani, A.M. Zingoni, F. Ferruzzi, O. Giardini, F. Quintieri, M. Barbato, P. D'eufemia, and E. Cardi. (1995). "Food Allergy and Infantile Autism." *Panminerva Medica* 37: 137-141.

Mari-Bauset, S., I. Zazpe, A. Mari-Sanchis, A. Llopis-González, and M. Morales-Suárez-Varela. (2014). "Food Selectivity in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review." *Journal of Child Neurology* 29: 1554-1561.

Newschaffer, C.J., L.A. Croen, and J. Daniels. (2007). "The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders." *Annual Review of Public Health* 28: 235-258.

Paula Krakowiak et al. (2011). "Maternal Metabolic Conditions and Risk for Autism and Other Neurodevelopmental Disorders." *Pediatrics* 129: 1121-1128.

Raz, R., A.L. Roberts, K. Lyall, J.E. Hart, A.C. Just, F. Laden, and M.G. Weisskopf. (2015). "Autism Spectrum Disorder and Particulate Matter Air Pollution Before, During, and After Pregnancy: A Nested Case-Control Analysis Within the Nurses' Health Study II Cohort." *Environmental Health Perspectives* 123: 264–270.

Rutter, M. (2015). "The Etiology of Autism: Findings and Questions." *Journal of Intellectual Disability Research* 49: 231-238.

Silva, N.I. (2011). *Relação entre hábito alimentar e a síndrome do espectro autista* [Master's thesis]. Piracicaba (SP): Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz," Universidade de São Paulo, Piracicaba.

Vojdani, A., T. O'Bryan, J. A. Green, J. McCandless, K. D. Woeller, E. Vojdani, et al. (2004). "Immune Response to Dietary Proteins, Gliadin and Cerebellar Peptides in Children with Autism." *Nutritional Neuroscience* 7: 151–161.

U.S. Department of Agriculture and United States Department of Health and Human Services. (2010). *Dietary Guidelines for Americans, 7th ed.* Washington, DC: U.S. Government Printing Office.

U.S. Department of Agriculture. "Back to Basics: All About MyPlate Food Groups." Accessed September 12, (2023). <https://www.usda.gov/media/blog/2017/09/26/back-basics-all-about-myplate-food>

World Health Organization. (2016). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th ed.* Geneva, Switzerland. Available online: <https://icd.who.int>