

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-170-177>

## Безглютеновая диета при неврологических и психиатрических заболеваниях: стоит ли ожидать эффекта?

Дмитриева Ю. А.<sup>1</sup>, Захарова И. Н.<sup>1</sup>, Радченко Е. Р.<sup>2</sup>, Дорошина Е. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗ г. Москвы», ул. Героев Панфиловцев 28, Москва, 125373, Россия

<sup>3</sup> Филиал № 1 «ЗЦВКГ имени А. А. Вишневского» МО РФ, Московская область, Красногорский район, г. Красногорск, 143409, ул. Светлая, д. 11

**Для цитирования:** Дмитриева Ю. А., Захарова И. Н., Радченко Е. Р., Дорошина Е. А. Безглютеновая диета при неврологических и психиатрических заболеваниях: стоит ли ожидать эффекта? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 170–177. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-170-177

✉ Для переписки:

Дмитриева Юлия Андреевна  
jadmitrieva@mail.ru

Дмитриева Юлия Андреевна, доцент кафедры педиатрии им. Г. Н. Сперанского, к.м.н., врач-педиатр, гастроэнтеролог

Захарова Ирина Николаевна, заведующая кафедрой педиатрии им. Г. Н. Сперанского, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ

Радченко Елена Равильевна, врач-гастроэнтеролог, педиатрическое отделение

Дорошина Елена Александровна, заведующая педиатрическим отделением, к.м.н.

### Резюме

Глютен представляет собой спирторастворимую фракцию белков эндосперма отдельных злаковых культур (пшеницы, ржи, ячменя). Молекулярные особенности глютена, в частности высокое содержание аминокислоты пролина в составе, определяет его высокую устойчивость к воздействию желудочных, панкреатических и интестинальных протеиназ человека. Соответственно, пептиды глютена сохраняют свою иммуногенность при попадании во внутреннюю среду организма, что определяет их возможность активировать как систему врожденного, так и приобретенного иммунного ответа, и поддерживать патологические иммуно-опосредованные реакции, лежащие в основе комплекса глютен-ассоциированных заболеваний и патологических состояний.

Вопрос о том, каким образом употребление глютена может быть связано с различными неврологическими расстройствами продолжает активно обсуждаться в научных и общественных кругах. Несмотря на отсутствие достаточной объективной доказательной базы, особенности метаболизма пептидов глиадина позволяют предполагать возможность ассоциации употребления глютеносодержащих продуктов с развитием психоневрологических расстройств. Особый интерес представляет перспектива использования безглютеновой диеты в комплексной терапии таких заболеваний как аутизм, шизофрения, а также пограничных неврологических расстройств, включая синдром хронической усталости, различные когнитивные нарушения, депрессию и т.д.

В статье рассмотрены потенциальные метаболические и иммунологические механизмы нейротропного действия глютена, проанализированы литературные данные в отношении эффективности безглютеновой диеты при различных неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах.

**Ключевые слова:** глютен, целиакия, неврологические заболевания, аутизм, шизофрения, безглютеновая диета

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-170-177>



## Gluten-free diet for neurological and psychiatric diseases: is it worth expecting an effect?

Y. A. Dmitrieva<sup>1</sup>, I. N. Zakharova<sup>1</sup>, E. R. Radchenko<sup>2</sup>, E. A. Doroshina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian medical academy of continuous professional education, Health Ministry of Russian Federation, 125993 Barrikadnaya str. 2/1, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's city clinical hospital n.a. Z. A. Bashlyeva, Moscow Health Department, 125373 Geroev Panfilovtsev str. 28, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Clinical hospital n.a. A. A. Vishnevsky, Defense Ministry of Russian Federation, 143409 Svetlaya str., Krasnogorsk, Russian Federation

**For citation:** Dmitrieva Y. A., Zakharova I. N., Radchenko E. R., Doroshina E. A. Gluten-free diet for neurological and psychiatric diseases: is it worth expecting an effect? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 170–177. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-170-177

**Yulia A. Dmitrieva**, Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Pediatric Department n.a. G. N. Speransky, pediatrician, gastroenterologist; ORCID: 0000-0003-0668-7336

**Irina N. Zakharova**, Doct. Of Med.Sci., Professor, the head of the Pediatric Department n.a. G. N. Speransky, Honored Doctor of Russian Federation; ORCID: 0000-0003-4200-4598

**Elena R. Radchenko**, gastroenterologist, pediatric department; ORCID: 0000-0001-5717-7171

**Elena A. Doroshina**, Cand. of Med. Sci, the head of pediatric department; ORCID: 0000-0003-1425-9200

✉ *Corresponding author:*

**Yulia A. Dmitrieva**  
jadmitrieva@mail.ru

### Summary

Gluten represents an alcohol-soluble fraction of endosperm proteins of some cereals (wheat, rye, barley). The molecular characteristics of gluten, in particular, the high content of proline in the composition, determines its high resistance to human gastric, pancreatic and intestinal enzymes. Accordingly, gluten peptides retain their immunogenicity when they enter the internal environment of the body, which determines their ability to activate both the innate and adaptive immune response, and maintain pathological immune-mediated reactions that underlie the complex of gluten-associated diseases and pathological conditions.

The question of how gluten consumption may be associated with various neurological disorders continues to be discussed. Despite the lack of sufficient objective evidence, the peculiarities of gliadin metabolism suggest the possibility of an association between the consumption of gluten-containing products with the development of neuropsychiatric disorders. Of particular interest is the efficacy of gluten-free diet in the complex therapy of such diseases as autism, schizophrenia, as well as some neurological disorders, including chronic fatigue syndrome, various cognitive impairments, depression, etc.

The article presents a number of research results, as well as discusses the potential mechanisms of the neurotropic action of gluten. The article discusses the potential metabolic and immunological mechanisms of the neurotropic action of gluten, analyzes the literature data regarding the effectiveness of a gluten-free diet in various neurological diseases and psychiatric disorders.

**Keywords:** gluten, celiac disease, neurological disease, autism, schizophrenia, gluten-free diet

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Популярность безглютеновой диеты в мире продолжает расти. Наряду с большими, страдающими целиакией или другими документированными формами непереносимости глютена, диеты часто придерживаются люди, не имеющие заболеваний, в отношении которых ее терапевтический эффект четко доказан. Вопрос о том, каким образом употребление глютена может быть связано с различными нарушениями здоровья человека, в частности, с неврологическими расстройствами, продолжает активно обсуждаться в научных и общественных кругах. Особый интерес представляет перспектива использования безглютеновой диеты в комплексной терапии таких заболеваний как аутизм, шизофрения, а также пограничных неврологических расстройств, включая синдром хронической усталости, различные когнитивные нарушения, депрессию и т.д.

Внимание исследователей к потенциальным механизмам развития неврологических расстройств на фоне употребления глютена и терапевтическим возможностям безглютеновой диеты определили работы начала XX века, в которых впервые были описаны неврологические проявления у больных целиакией. Так, в публикации 1908 года были представлены случаи «периферического неврита» у 2 пациентов, страдающих «спру» [1]. Elders С. в 1925 году описал клинический случай сочетания синдрома мальабсорбции с атаксией и парестезией в конечностях [2]. Безусловно, представленные данные нельзя воспринимать однозначно ввиду того, что целиакия у больных не была подтверждена морфологически. Первая публикация, в которой охарактеризован спектр неврологических проявлений у взрослых пациентов

с целиакией, подтвержденной гистологически, относится к 1966 году [3]. При обследовании 30 больных авторами было установлено, что основным неврологическим расстройством при целиакии является прогрессирующая нейропатия, сопровождающаяся парестезией. Спустя 30 лет английские авторы провели эпидемиологическое исследование, целью которого явилось уточнение частоты целиакии у пациентов с неврологическими нарушениями неуточненного генеза [4]. Результаты работы впервые продемонстрировали, что частота заболевания в группе неврологических пациентов превышает общепопуляционную практически в 16 раз. Эти данные положили основу дальнейшим исследованиям, направленным как на сбор эпидемиологических данных, так и на глубокое изучение сложных патогенетических механизмов ассоциации.

В соответствии с результатами клинических исследований установлено, что частота неврологических нарушений у пациентов с целиакией варьируется в пределах от 6–10% до 22% [5–7]. К документированным неврологическим проявлениям целиакии можно отнести мозжечковую атаксию, периферическую нейропатию, эпилепсию, энцефалит, полимиозит, головные боли, депрессию и др. [8,9]. Безглютеновая диета является единственным эффективным способом лечения целиакии, однако ее эффективность в отношении уже сформировавшихся на фоне заболевания неврологических расстройств остается предметом дискуссии, ввиду указания ряда авторов на возможность прогрессирования неврологической симптоматики, несмотря на строгое исключение глютена из рациона [10,11]. Тем не менее, ряд авторов указывают на случаи ухудшения состояния пациентов на фоне нарушения диеты и уменьшения степени выраженности неврологических проявлений при повторном исключении глютена из рациона [12,13]. Дискуссия в отношении возможности полного исчезновения ассоциированных с целиакией неврологических расстройств на фоне безглютеновой диеты, безусловно, не ставит под сомнение ее терапевтическое значение при целиакии, но определяют необходимость ранней диагностики заболевания до формирования структурных изменений в центральной и периферической нервной системе.

Относительно новой нозологической единицей в спектре глютеназависимых состояний является непереносимость глютена (не ассоциированная с целиакией чувствительность к глютену, non-celiac gluten sensitivity). Появление данной нозологии было обусловлено растущим количеством пациентов, у которых присутствуют разнообразные клинические симптомы, исчезающие на фоне исключения глютена из рациона, при этом стандартное диагностическое обследование позволяет исключить целиакию и аллергию к пшенице в качестве возможных причин предъявляемых жалоб [14]. Результаты крупных эпидемиологических исследований позволили продемонстрировать разнообразный спектр глютеназависимых симптомов, выявляемых у пациентов с не ассоциированной с целиакией чувствительностью к глютену, при этом существенный удельный вес в клинической симптоматике занимают внекишечные проявления,

которые включают в себя повышенную утомляемость, ощущение «тумана в голове», головные боли, тревожные настроения, депрессию и др [15,16]. Учитывая, что в отсутствии однозначных лабораторных критериев диагностики, ответ на безглютеновую диету и результаты провокационных тестов составляют основу диагностики данного состояния, все неврологические нарушения, описываемые в рамках не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену демонстрируют четкую регрессию на фоне исключения глютена из рациона.

Безглютеновая диета все чаще обсуждается в настоящее время в качестве перспективного дополнения к стандартной терапии при аутизме. Интересно, что первые попытки назначения диеты больным аутизмом были обусловлены высокой частотой выявления у них различных расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта [17]. Сопутствующие положительные изменения в поведении больных и улучшение коммуникативных способностей по субъективной оценке родителей определили дальнейший интерес к использованию диеты в качестве терапевтического мероприятия, в том числе, у пациентов без сопутствующего поражения ЖКТ.

К сожалению, результаты современных клинических исследований в отношении безглютеновой диеты при аутизме довольно противоречивые. В систематический обзор, опубликованный в 2017 году группой польских исследователей, были включены 6 рандомизированных контролируемых исследований (214 участников), в рамках которых проводилась оценка безглютеновой безказеиновой диеты при аутизме у детей [18]. Результаты проведенного анализа продемонстрировали, что в целом диета с исключением глютена и казеина не оказывала достоверного влияния на характер симптомов при аутизме, оцениваемых по стандартным шкалам. Однако, в одном исследовании диетотерапия продемонстрировала достоверную эффективность в отношении коммуникативных способностей детей в соответствии со Шкалой Наблюдения и Диагностики Аутизма (Autism Diagnostic Observation Scale) и социального взаимодействия в соответствии со шкалой Гиллиам (Gilliam Autism Rating Scale). Достоверные различия по аналогичным параметрам были отмечены еще в одном исследовании, использовавшем Датскую оценочную шкалу. Аналогичные работы последних лет, целью которых явилась попытка систематизировать данные в отношении эффективности диетотерапии при расстройствах аутистического спектра также указывают на недостаточную доказательную базу и необходимость проведения дополнительных хорошо организованных клинических исследований. При этом авторы вовсе не отрицают возможную эффективность безглютеновой диеты, принимая во внимание субъективное мнение родителей пациентов и положительные результаты отдельных работ [19,20].

Еще одним заболеванием, в терапии которого обсуждается потенциальная эффективность безглютеновой диеты, является шизофрения. Интерес к роли глютена в патогенезе психиатрических

расстройств возник в середине XX века, когда Bender L. впервые указал на ассоциацию целиакии и ювенильной шизофрении [21]. Несколькоми годами позже Dohan F. представил собственную «злаковую» теорию шизофрении, основываясь на результатах эпидемиологического исследования, касающегося оценки риска заболеваемости шизофренией в зависимости от характера питания. Автором было отмечено, что во время Второй мировой войны в странах, испытывавших нехватку зерновых продуктов, частота госпитализации по поводу шизофрении существенно снижалась [22]. Этим же исследователем была впервые продемонстрирована эффективность безглютеновой безказеиновой диеты в терапии пациентов [23]. Аналогичные данные были получены в работах Singh MM и Kay SR, которые показали, что нарушение безглютеновой безказеиновой диеты больными шизофренией негативно влияло на эффективность медикаментозной терапии, в то время как возвращение к строгому соблюдению диеты вновь приводило к улучшению состояния пациентов [24]. В 1984 году в рамках крупного эпидемиологического исследования была проанализирована заболеваемость шизофренией среди взрослых жителей Тихоокеанских островов. Авторы показали, что на фоне традиционного для региона питания с низким содержанием злаковых продуктов в рационе, хроническая форма шизофрении была выявлена лишь у 2 из 65000 обследованных. Последующее приобщение к Западной диете, включающей пшеничные продукты и пиво, способствовало росту заболеваемости шизофренией до уровня, соответствующего европейским показателям [25]. Несмотря на первичные обнадеживающие результаты, дальнейшие клинические исследования продемонстрировали довольно противоречивые результаты в отношении эффективности безглютеновой диеты при шизофрении, указывая, в том числе на то, что, вероятно, существует отдельная группа больных, для которых диетотерапия является эффективной [26–28]. Несмотря на существующую необходимость дополнительных исследований в отношении диетотерапии, безглютеновая диета в настоящее время все же рассматривается как возможное эффективное дополнение к стандартной терапии при шизофрении согласно современным рекомендациям [29].

При анализе заболевания, в отношении которых в настоящее время обсуждается потенциальная эффективность безглютеновой диеты, особый интерес вызывают возможные механизмы ассоциации употребления глютена с поражением центральной и периферической нервной системы. Первые исследования в этом направлении были проведены преимущественно среди больных целиакией. В середине XX века ученые предполагали возможную роль дефицита витаминов и микроэлементов, возникающего на фоне синдрома мальабсорбции, в формировании неврологических нарушений [30]. Хорошо известно, что витамины D, E, B<sub>12</sub>, а также фолиевая кислота, железо обладают нейропротекторным свойством, при этом в литературе имеются данные, свидетельствующие о четкой ассоциации дефицита данных нутриентов

с различными неврологическими заболеваниями [31–33]. Сомнения в отношении исключительной значимости микроэлементозов в патогенезе неврологических нарушений при целиакии внесли результаты последующих исследований, продемонстрировавших возможность развития неврологической симптоматики еще до формирования атрофической энтеропатии или в отсутствие дефицита определенных микроэлементов в сыворотке крови [34,35]. Кроме того, уже в публикациях Cooke W. et al. (1966) [3] при анализе гистологического материала, взятого посмертно у пациентов, были отмечены специфические изменения, соответствующие иммунному воспалительному процессу, в тканях центральной (преимущественно в мозжечке) и периферической нервной системы, что определяло необходимость рассматривать возможные иммунные механизмы нейротропного воздействия при целиакии. Ряд исследователей указывают на частое выявление лимфоцитарной инфильтрации тканей центральной и периферической нервной систем, а также на появление в сыворотке антинейрональных антител и антител к ганглиозидам у пациентов с целиакией и сопутствующими неврологическими проявлениями. Эти данные, наряду с указаниями на улучшение состояния пациентов по мере исчезновения специфических антител из сыворотке, подтверждает возможность аутоиммунного характера поражения нервной системы, что соответствует современному пониманию целиакии как системного иммунно-опосредованного заболевания [36,37].

Однако объяснить аналогичным образом нейротропное воздействие глютена при не ассоциированной с целиакией непереносимости глютена или таких заболеваниях, как аутизм и шизофрения довольно затруднительно, поскольку в их патогенезе отсутствует патологическая иммунная реакция в слизистой кишечника, приводящая к выработке аутоантител, попадающих в системную циркуляцию. Настоящие представления о потенциальных механизмах поражения центральной нервной системы на фоне употребления глютена основаны на понимании функционирования структуры, которая в современной научной литературе носит название «Gut-Brain Axis» – ось взаимодействия кишечника и ЦНС.

Первые предположения о существовании данной системы можно найти еще в трудах античных ученых, однако ее четкое анатомическое описание впервые представили Auerbach и Meissner, определившие наличие энтеральной нервной системы в структуре кишечной стенки [38]. Взаимодействие между структурами ЖКТ и ЦНС осуществляется в обоих направлениях и опосредуется комплексом нейрональных, эндокринных, метаболических и иммунологических механизмов [39]. Имеющиеся результаты клинических и лабораторных исследований позволяют предполагать возможные нарушения оси взаимодействия между ЖКТ и ЦНС у пациентов, страдающих не ассоциированной с целиакией непереносимостью глютена, аутизмом и шизофренией, при этом роль глютена в формировании подобных нарушений высоко вероятна.

Определенную роль в патогенезе обсуждаемых заболеваний отводят повышенной проницаемости слизистой кишечника для различных антигенов [40–42]. В регуляции проницаемости кишечника важную роль играет зонулин – белок группы гаптоглобинов, вырабатываемый в печени и тканях внутреннего эпителия, являющийся главным модулятором тесных белковых соединений в межклеточном пространстве. Активатором экспрессии зонулина, в том числе, является глютен. Нарушение тесных связей между энтероцитами на фоне активации продукции зонулина приводит к избыточному проникновению различных антигенов во внутреннюю среду организма и, как следствие, к активации иммунной системы и продукции комплекса провоспалительных цитокинов, способных, в том числе, оказывать нейротропное действие [43]. Существует предположение, что зонулин может способствовать повышению проницаемости и гематоэнцефалического барьера, что облегчает проникновение антигенов и продуктов иммунного ответа в центральную нервную систему [43].

Интересно, что глютен путем активации экспрессии зонулина, облегчает проникновение во внутреннюю среду организма и для самого себя. При этом одним из продуктов частичного расщепления глютена в желудочно-кишечном тракте является глиадорфин (глютеморфин) – пептид, обладающий опиоидной активностью, который способен проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться со специфичными рецепторами [44]. В норме данные пептиды подвержены дальнейшему расщеплению до аминокислот и не оказывают нейротропного действия, однако в условиях повышенной проницаемости кишечника и активном употреблении глютенсодержащих продуктов опиоидное действие может реализоваться. Аналогичной опиоидной активностью обладают продукты метаболизма казеина коровьего молока – казоморфины – что лежит в основе частых рекомендаций соблюдения безглютеновой безказеиновой диеты при аутизме [45]. Кроме того, имеются данные, что употребление глютена может уменьшать концентрацию триптофана в веществе головного мозга. Поскольку последний является предшественником серотонина, высказывалось мнение о том, что глютен может приводить к когнитивным и поведенческим нарушениям путем уменьшения концентрации серотонина [46].

Результаты современных исследований свидетельствуют в пользу того, что употребление глютена у определенных пациентов могут приводить к формированию патологической иммунной реакции в слизистой кишечника, отличной от специфического иммунного ответа, характерного для целиакии. Исследования Schurpan D et al. указывают на значимую роль в развитии системной иммунной реакции на фоне употребления глютена белков семейства ингибиторов амилазы и трипсина, являющихся составной частью белковой фракции пшеницы. Данные белки характеризуются устойчивостью к воздействию протеолитических ферментов и способны связываться с Toll-подобными рецепторами на поверхности моноцитов, макрофагов и дендритных клеток в слизистой кишечника,

активируя продукцию провоспалительных цитокинов, рецепторы к которым выявлены в центральной нервной системе [44, 47, 48]. Воздействие ингибиторов амилазы-трипсина в настоящее время рассматривается в качестве ключевого патогенетического механизма развития системных проявлений, включая различные неврологические расстройства, при не ассоциированной с целиакией непереносимости глютена [47].

Еще один патогенетический механизм ассоциации между употреблением глютена и формированием неврологических и психиатрических нарушений может быть опосредован через состав кишечной микробиоты, который во многом зависит от характера питания. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), являющиеся продуктом метаболизма представителей кишечной микробиоты опосредуют метаболический путь взаимодействия между структурами ЖКТ и ЦНС [49]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что профиль КЦЖК в кале больных аутизмом отличается от здоровых детей [50]. При этом лабораторные исследования свидетельствуют о том, что, например, инфузия пропионовой кислоты в структуры головного мозга крыс приводит к формированию у животных аутистического поведения и агрессии [51]. В пользу потенциального влияния продуктов метаболизма кишечной микробиоты на функционирование центральной нервной системы указывают также результаты исследования Sandler RH et al., которые продемонстрировали, что введение больным аутизмом ванкомицина – антибактериального препарата широкого спектра действия – может уменьшать проявления агрессии у пациентов [49, 52]. Представители кишечного микробиоценоза способны синтезировать различные нейротрансмиттеры, включая серотонин, мелатонин, катехоламины, гистамин, которые могут также оказывать определенное влияние на функционирование оси взаимодействия кишечника и ЦНС, оказывая нейротропное воздействие [53]. Исследования Desbonnet L et al. продемонстрировали, что состав микробиоты может определенным образом влиять на профиль цитокинов, вырабатываемых иммунными клетками в подслизистом слое кишечника. Авторы указывают на то, что представители микробиоценоза способны снижать концентрацию провоспалительных (ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ6) и модулировать уровень противовоспалительных (ИЛ10) цитокинов [51, 54]. При этом цитокины могут оказывать как прямое повреждающее воздействие на структуры центральной нервной системы, проникая через гематоэнцефалический барьер с помощью специфических переносчиков, так и опосредованный эффект путем активации афферентных волокон блуждающего нерва [55].

Понимание роли диеты в формировании определенного состава кишечной микробиоты легли в основу ряда лабораторных и клинических исследований, целью которых явилась попытка модуляции функционирования центральной нервной системы с помощью диетотерапии. В частности, исследования на животных продемонстрировали, что изменения диеты и сопутствующие изменения микробиоты оказывают существенное влияние

на поведение крыс [56, 57]. Tillisch K. et al. показали, что употребление здоровыми женщинами молочного напитка, обогащенного пробиотиками, способствовало изменению активности определенных участков головного мозга, ответственных за контроль над эмоциями и ощущениями [55, 58, 59].

Несмотря на недостаток аналогичных контролируемых исследований в отношении безглютеновой

диеты, анализ потенциальных механизмов взаимосвязи употребления глютена с заболеваниями центральной нервной системы определяют перспективы ее использования в комплексе терапевтических мероприятий при таких заболеваниях, как аутизм, шизофрения, а также различных когнитивных нарушениях, депрессии и других неврологических расстройствах [60, 61].

## Литература | References

1. Brown CW. Sprue and Its Treatment. London: J Bale, Sons, and Danielson; 1908
2. Elders C. Tropical sprue and pernicious anaemia, aetiology and treatment. *Lancet*. 1925; i:75–77. Doi:10.1016/S0140-6736(01)21163-5
3. Cooke WT, Thomas-Smith W. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain*. 1966; 89: 683–722. doi:10.1093/brain/89.4.683
4. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo A, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Is cryptic gluten sensitivity an important cause of neurological illness? *Lancet*. 1996; 347: 369–71 doi:10.1016/s0140-6736(96)90540-1
5. Luostarinen L, Pirttila T, Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol*. 1999;42:132–135. doi:10.1159/000008086
6. Briani C, Zara G, Alaadini A, et al. Neurological complications of coeliac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol*. 2008; 195: 171–75. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.01.008
7. Zakharova I. N., Borovik T. E., Roslavtseva E. A., et al. Tseliakiya: klinicheskiye osobennosti [Coeliac disease: clinical features]. *Consilium medicum. Pediartiya*, 2014. no. 3, pp. 62–67. (In Russ.)  
Захарова И. Н., Боровик Т. Э., Рославцева Е. А. и соавт. Целиакия: клинические особенности *Consilium medicum. Педиатрия*. –2014. -№ 3, с. 62–67 Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22514377>
8. Dmitrieva Y. A., Zakharova I. N. Neurologic Manifestations in coeliac disease patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):93–96. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-93-96  
Дмитриева Ю. А., Захарова И. Н. Неврологические проявления у больных целиакией. *Медицинский совет*, 2017, № 9, С. 93–96. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-93-96
9. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, et al. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well-treated celiac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:490–494 doi:10.1136/jnnp.74.4.490
10. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al. Celiac neuropathy. *Neurology*. 2003;60:1581–1585 doi:10.1212/01.wnl.0000063307.84039.c7
11. Kaplan JG, Pack D, Horoupian D, et al. Distal axonopathy associated with chronic gluten enteropathy: a treatable disorder. *Neurology*. 1988;38:642–645 doi:10.1212/wnl.38.4.642
12. Muller AF, Donnelly MT, Smith CM, Grundman MJ, Holmes GK, Toghil PJ. Neurological complications of celiac disease: a rare but continuing problem. *Am J Gastroenterol*. 1996 Jul;91(7):1430–5. PMID: 8678009.
13. Volta U, Caio G, De Giorgio R, et al. Non-celiac gluten sensitivity: a work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Jun;29(3):477–91. doi:10.1016/j.bpg.2015.04.006
14. Volta U, Bardella MT, Calabr o A, et al. Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*. 2014;12:85. doi:10.1186/1741-7015-12-85
15. Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*. 2014;164:463e7. doi:10.1016/j.jpeds.2013.10.007
16. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG (2014) Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a metaanalysis. *Pediatrics*. 133:872–883. doi:10.1542/peds.2013-3995
17. Piwowarczyk A, Horvath A, Łukasik J, et al. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr*. 2018 Mar;57(2):433–440. doi:10.1007/s00394-017-1483-2
18. Lyra L, Rizzo LE, Sunahara CS, et al. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for autism spectrum disorders? *Sao Paulo Med J*. 2017 Mar-Apr;135(2):192–201. doi:10.1590/1516-3180.2017.0058200317
19. Sathe N, Andrews JC, McPheeters ML, et al. Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017 Jun;139(6). pii: e20170346. doi:10.1542/peds.2017-0346
20. Bender L. Childhood schizophrenia. *Psychiatr. Q*. 1953; 27: 663–681 doi:10.1007/BF01562517
21. Dohan FC. Cereals and schizophrenia. Data and hypothesis. *Acta Psychiatr. Scand*. 1966; 42:125–152. doi:10.1111/j.1600-0447.1966.tb01920.x
22. Dohan FC, Grasberger J, Lowell F, et al. Relapsed schizophrenics: more rapid improvement on a milk- and cereal-free diet. *Br J Psychiatry*. 1969, 115(522):595–596. doi:10.1192/bjp.115.522.595
23. Singh MM, Kay SR. Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. *Science*. 1976;191(4225): 401–402. doi:10.1126/science.1246624
24. Dohan FC, Harper EH, Clark MH, Rodrigue RB, Zigas V. Is schizophrenia rare if grain is rare? *Biol Psychiatry*. 1984 Mar;19(3):385–99. PMID: 6609726.
25. Vlissides DN, Venulet A, Jenner F: A double-blind gluten-free/gluten-load controlled trial in a secure ward population. *Br J Psychiatry*. 1986,148(4):447–452. doi:10.1192/bjp.148.4.447
26. Potkin SG, Weinberger D, Kleinman J et al. Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1981,138(1208):11. doi:10.1176/ajp.138.9.1208
27. Arroll MA, Wilder L, Neil J. Nutritional interventions for the adjunctive treatment of schizophrenia: a brief review. *Nutrition Journal*. 2014, 13:91. doi:10.1186/1475-2891-13-91
28. Cooke WT, Thomas-Smith W. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain*. 1966; 89: 683–722. doi:10.1093/brain/89.4.683

29. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 778–87. doi:10.1093/ajcn/85.3.778
30. Balion C, Griffith L, Striffler L, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2012; 79: 1397–405. doi:10.1212/WNL.0b013e31826c197f
31. Ramos M, Allen L, Mungas D, et al. Lowfolate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 1346–52. doi:10.1093/ajcn/82.6.1346
32. Kieslich M, Errázuriz G, Posselt HG et al. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics.* 2001;108(2): E21. doi:10.1542/peds.108.2.e21
33. Lichtwark IT, Newnham ED, Robinson SR, et al. Cognitive impairment in coeliac disease improves on a gluten-free diet and correlates with histological and serological indices of disease severity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40: 160–70. doi:10.1111/apt.12809
34. Parfenov A. I., Bykova S. V., Sabelnikova E. A., et al. All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults. *Ter Arkh.* 2017;89(3):94–107. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789394–107  
Парфенов А. И., Быкова С. В., Сабельникова Е. А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив.* 2017. Т. 89. № 3. С. 94–107. doi: 10.17116/terarkh201789394–107
35. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I.R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54: 136–16. doi:10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
36. Udit S, Gautron L. Molecular anatomy of the gut-brain axis revealed with transgenic technologies: implications in metabolic research. *Front Neurosci.* 2013 Jul 31;7:134. doi:10.3389/fnins.2013.00134
37. Karakula-Juchnowicz H, Dzikowski M, Pelczarska A, et al. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2016;50(4):747–760. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/45053
38. Severance EG, Alaedini A, Yang S, et al. Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2012; 138:48–53.
39. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, et al (2010) Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 51:418–424. doi:10.1097/MPG.0b013e3181dccc4a5
40. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, et al (1996) Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr.* 85:1076–1079. doi:10.1111/j.1651–2227.1996.tb14220.x
41. Lu R, Wang W, Uzzau S, et al. Affinity purification and partial characterization of the zonulin/zonula occludens toxin (zot) receptor from human brain. *J. Neurochem.* 2000; 74: 320–326. doi:10.1046/j.1471-4159.2000.0740320.x
42. Ly V, Bottelier M, Hoekstra PJ, et al. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Sep;26(9):1067–1079. doi: doi:10.1007/s00787–017–0959–1
43. Choi S, DiSilvio B, Fernstrom MH, Fernstrom JD. Meal ingestion, aminoacids and brain neurotransmitters: effects of dietary protein source on serotonin and catecholamine synthesis rats. *Physiol Behav.* 2009; 98: 156–62. doi:10.1016/j.physbeh.2009.05.004
44. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015 Jun;29(3):469–76. doi:10.1016/j.bpg.2015.04.002
45. Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation.* 2002–2003;10(6):319–27. doi:10.1159/000071472
46. Karakula-Juchnowicz H, Dzikowski M, Pelczarska A, et al. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2016;50(4):747–760. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/45053
47. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, et al. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57: 2096–2102. doi:10.1007/s10620–012–2167–7
48. Thomas RH, Meeking MM, Mepharm JR, et al. The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders. *J. Neuroinflammation.* 2012; 9: 153. doi:10.1186/1742–2094–9–153
49. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, et al. Sortterm benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J. Child Neurol.* 2000;15(7): 429–435. doi:10.1177/088307380001500701
50. Iyer LM, Aravind L, Coon SL, et al. Evolution of cell-cell signaling in animals: Did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? *Trends Genet.* 2004; 20(7): 292–299. doi:10.1016/j.tig.2004.05.007
51. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J. Psychiatr. Res.* 2008;43: 164–174. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.03.009
52. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav. Immun.* 2007; 21: 374–383. doi:10.1016/j.bbi.2007.01.010
53. Bercik P, Denou E, Collins J. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology.* 2011; 141: 599–609. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.052
54. Hejtz RD, Wang S, Anuar F. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci.* 2011; 108: 3047–52. doi:10.1073/pnas.1010529108
55. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013; 144: 1394–401. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.043
56. Belmer S.V., Razumovsky A. Yu, Khavkin A. I., et al. Bolezni kishechnika u detey [Intestine disease in children]. Vol.1. Moscow. MEDPRAKTIKA-M. 2018.p 436. (In Russ.)  
Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И. и др. Бolezni kishechnika u detey. Том 1. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018, 436 с.
57. Belmer S.V., Razumovsky A. Yu, Khavkin A. I., et al. Bolezni kishechnika u detey [Intestine disease in children]. Vol.1. Moscow. MEDPRAKTIKA-M. 2018.p 496. (In Russ.)  
Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И. и др. Бolezni kishechnika u detey. Том 2. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018, 496 с.

58. Belmer S., Khavkin A. Neperenosimost' glyutena i pokazaniya k bezglyutenovoy diyete [Gluten intolerance and indication for gluten free diet]. *Vrach*, 2011-no.5, pp 17–21. (In Russ.)  
Бельмер С., Хавкин А. Непереносимость глютена и показания к безглютеновой диете. *Врач*. 2011. № 5. С. 17–21.
59. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Kalinina E. Yu., Belmer S.V., Khavkin A.I. Seronegative coeliac disease in the light of the guidelines by the European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) 2019. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2019; 17(6): 14–22. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2019-6-14-22  
Шаповалова Н. С., Новикова В. П., Ревна М. О., Калинина Е. Ю., Бельмер С. В., Хавкин А. И. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций европейского общества изучения целиакии (ESSCD) 2019 года. *Вопросы детской диетологии*. 2019. Т. 17. № 6. С. 14–22. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-6-14-22
60. Komarova O.N., Khavkin A. I. Peculiarities of the actual nutrition and nutritional status in children with celiac disease. *Pediatrics*. 2018; 97 (6): 99–103. (In Russ.)  
Комарова О. Н., Хавкин А. И. Особенности фактического питания и нутритивного статуса детей с целиакией. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2018. Т. 97. № 6. С. 99–103. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-99-103
61. Shapovalova N. S., Novikova V. P., Revnova M. O., Lapin S. V., Kholopova I. V., Khavkin A. I. The role of HLA-DQ2.2 genotype for patients with celiac. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11): 19–23. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23  
Шаповалова Н. С., Новикова В. П., Ревна М. О., Лапин С. В., Холопова И. В., Хавкин А. И. Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. № 11 (159). С. 19–23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23