

СПЕЦИАЛНА ПЕДАГОГИКА

София, юни 2002

Имунна недостатъчност и супресия на имунната система у деца с аутизъм

Владимир Трайковски¹, Мирко Спироски²

¹Институт за дефектология

*²Институт за имунобиология и хуманна генетика
Университет "Св. св. Кирил и методий", Скопие*

Immune Deficiency and Suppression if the Immune System in the Children with Autism

Vladimir Trajkovski, Mirko Spiroski

University "St. st. Kiril i Metodii", Skopie

Abstract. Etiology and pathogenesis of autism are still unknown. The disorder may be a constellation of multiple factors: neural, genetic, immune, environmental, and biochemical.

The critically important job of fighting off infections falls to our immune system. Recent research by several scientists has shown that children with autism have serious abnormalities in this all-important system. Defects in the immune system may lead to overgrowth of the intestinal tract with organisms like yeast. The role of immunizations in causing immune deficiencies is very important. The aim of this article is to shown immunodeficient conditions in children with autism and possibility to their therapeutically solution.

Autism is characterized with different types of immunodeficiency: myeloperoxidase deficiency, severe combined immunodeficiency disease, selective IgA deficiency, IgG subclass deficiency, and complement deficiency. Here are presented several types of immunotherapeutic methods such as: gamma globulin therapy, transfer factor therapy, treatment with IL-2, enzyme-potentiated desensitization, and two other kinds of pharmacotherapy of autism.

Ключови думи: аутизъм, имунна система, имунодефицит

Увод

Имунната система играе много важна роля в борбата против инфекции с различни инфекциозни агенти като: бактерии, вируси, гъбички и др.

Неотдавнашни научни изследвания показват, че децата с аутизъм имат сериозни смущения в тази толкова важна система. Голяма част от образуванията на имунната система е локализирана в храносмилателния тракт и улеснява навлизането на микроорганизми в организма. Дефектите в имунната система водят до размножаване на гъбичките в червата и увеличават възможността за инфекции. У децата с аутизъм се установяват дефекти във всички отдели на имунната система. Инфекциите са чест симптом в историята на болестта на децата с аутизъм. Това води до честа употреба на антибиотици, които унищожават нормалната (сапрофитната - б.м.) чревна флора и позволяват пролиферация на абнормални (патогенни - б.м.) микроорганизми като гъбичките и бактериите от рода *Clostridium*.

Целта на тази статия е да представи имунодефицитните състояния у децата с аутизъм и възможността за тяхното терапевтично решаване.

Антитела или имуноглобулини

Б-лимфоцитите от имунната система произвеждат антитела наречени имуноглобулини. Тези антитела реагират против специфичните антигени. Антителата реагират срещу вирусите, гъбичките и бактериите. Те са белтъчни молекули, главно съставени от аминокиселини и може да се разделят в пет класа наречен IgA, IgG, IgM, IgD и IgE. Всеки от тях има единствена химическа структура и специфична функция.

Един от факторите, които довеждат до повтаряне на отитис медиа или други повторни инфекции (реинфекции - б.м.) е наречен имунен дефицит, което означава слабост или недостатъчност на имунната система. Имунодефицитът може да е причинен от недостатък на антитела, каквито са IgG, IgA и IgM. Децата с аутизъм имат висока честота на смущения (абнормни) на тези различни видове антитела.

Клетъчен имунитет

Т-лимфоцитите са тези клетки, които участвуват в клетъчния имунитет. Т-клетките убиват чуждите тъкани или тъканите инфектирани с вирус и произвеждат лимфокини. Лимфокините са големи молекули на белтъци (протеини), които помагат за увеличаването на имунния отговор. Някои от тези протеини се наричат интерлевкини (ИЛ), от които съществуват около 18 различни типа. Други протеини се образуват от белите кръвни клетки: това са интерферонът, гранулоцит-макрофаг колонизиращият стимулиращ фактор (ГМ-КСФ) и тумор-некротизиращият фактор (ТНФ). Концентрациите на ИЛ-12 и гама интерферонът са много по-високи в кръвта на децата с аутизъм, отколкото у нормалните деца, които са имунно активирани. Друг тип лимфоцити т.н. "Нейчъръл килър" (НК) клетки са също така важни за имунната система. Waren Reed и сътр. [3] показват, че 38 – 45 % от децата с аутизъм имат намален брой НК-клетки, както и сигнификантно абнормни Т-клетки. Намаляването на ЦД4-клетките, един от субтипозите на Т-клетките, може да бъде още една причина за увеличение на инфекцията (клонизацията) *Candida albicans*.

Типове имунен дефицит, които се срещат при аутизма

Миелопероксидазен дефицит

Миелопероксидазата е ензим, който се среща при неутрофилните гранулоцити и взема участие в съединяването на водородния пероксид (прекис) и хлорните йони, формирайки хипохлоритен йон, същата съставка, която се използва за изселване в домакинството [4]. Хипохлоритният йон убива гъбичките, но ако миелопероксидазата е дефицитна (недостатъчна), тогава неутрофилите не могат да произведат достатъчно хипохлорит, който да убие гъбичките и затова организмът не може успешно да се бори против гъбичните инфекции.

Това нарушение може да се открие чрез автоматизирана точна цитометрия, посредством която се открива отсъствие (липса) на пероксидаза в неутрофилите и моноцитите. Тъй като нарушението е рядко, много лекари не са запознати с използването на този тест. Повечето пациенти с такова нарушение имат чести гъбични

инфекции на ноктите или системни инфекции. Недостатъкът на миелопероксидазата може да бъде генетичен и придобит. Генетичният тип се дължи на мутация на 17 чифт хромозоми или на дефицит на биотонидазата. Придобитият тип се причинява от кръвозагуба, недостатък на фолиева киселина или витамин В₁₂, тежки инфекции и левкемии.

Тежки комбинирани имунодефицитни заболявания (ТКИЗ)

Тежките комбинирани имунодефицитни заболявания се дължат на дефект на Т- и В-лимфоцитите заедно и поради това производството на антитела и клетъчният имунитет са отслабени [5]. Това заболяване се дължи на генетична мутация на Х-хромозома или на една от другите хромозоми. Генетичните недостатъци на ензимите пурин нуклеозид фоефорилаза или аденозин деаминаза също така причиняват ТКИЗ. Инфекциите с *Candida* са доста чести при това нарушение. ТКИЗ може да се срещне и при децата с аутизъм [1].

Селективна IgA недостатъчност

Този чест имунодефицит се среща у 1 на 600-1000 души от европейската популация [6]. Причините не са изцяло известни. Описва се във връзка с абнормена 18-а хромозома, но повечето индивиди с IgA недостатъчност нямат откриваеми (диагностицирани) хромозомни аномалии. IgA дефицитът може да бъде причинен от лекарства или от вирусни инфекции. Пациентите с IgA дефицит обикновено имат недостатъчност на двата субтипа на IgA, а това са IgA₁ и IgA₂.

Определен брой пациенти с IgA недостатъчност са чувствителни към глутен. В проучванията на Gupta [2] и Warren Reed [3], 20 % от децата с аутизъм имат дефицит на IgA. Така, IgA дефицитът при аутизма е между 100 и 200 пъти по-висок в сравнение с нормалната популация.

Терапията с IgA не може да се приложи, поради краткия полуживот на IgA. Възможна е терапия (лечение) с IgГ, но ако стойностите на IgA в кръвта са много ниски, то IgГ-терапията е много рискована.

Недостатъчност на IgГ субкласовете

Понякога съвкупният IgГ в кръвта може да бъде нормален, но концентрацията на един или повече субкласове на IgГ може да бъде ниска. Съществуват четири субкласа на IgГ: IgГ₁, IgГ₂, IgГ₃ и IgГ₄. Антителата против протеините са често от субкласовете IgГ₁ и IgГ₃, докато антителата против възлехидратите принадлежат на IgГ₂ субклас [6]. Gupta и сътр. намират у 20% от децата с аутизъм дефицит на субкласовете IgГ. Съществуват стотици различни видове антитела като например IgГ антитела против рубеола, морбили пертусис и т.н.

Недостатъчност на комплемента

Системата на комплемента е комплексна група от 20 протеина, които помагат на имунната система за унищожаването на гъбичките, вирусите и бактериите. Системата на комплемента може да дезинтегрира клетъчната мембрана на госта видове бактерии. Warren Reed и неговите сътрудници намират у индивидите с аутизъм сигнификантно по-ниски концентрации на един от протеините на комплементарната система, наречен Ц4Б [7]. Дефицитът на Ц4Б-компонентата може да се срещне и при шизофренията. Индивидите с ниски концентрации на този протеин са много по-податливи на инфекции с гъбички и бактерии като *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*, бактерии, най-често отговорни за инфекции на ухото [7].

Значение на ваксинациите за причиняване на имунната недостатъчност

Gupta намира високи нива на антитела против вируса на рубеолата у майки на деца с аутизъм [2]. Той смята, че тези високи нива на антитела преминават през плацентата и могат да перзистират по-дълго време у детето. Ако детето е ваксинирано против рубеола, докато антителата все още присъстват, антителата може да реагират с вируса на рубеолата от ваксината, формирайки комплекси, които грубо се намесват в работата на имунната система.

Hugh Fundenberg [8], клиничен имунолог, съобщава, че някои пациенти с аутизъм "развиват симптомите на аутизма още през първа-

та седмица след ваксинацията с МПР ваксината (морбили, паротит и рубеола)”. Авторът намира, че някои деца имат екстремно висока температура или гърчове още в първия ден след ваксинацията. Рийд и сътр. [7] мислят, че децата с имунен дефицит не могат окончателно да отстранят вирусите преди същите да навлязат в централната нервна система (ЦНС).

Предполага се, че вирусната инфекция (произхождаща от живата ваксина) предизвиква смущения във функцията на ентероцитите по отношение тяхната продукция на секретин или пептидази, които са необходими за превенцията на токсичните ефекти от млякото и пшеницата. Въз основа на значителен брой наблюдения на родителите, които вече имат дете с аутизъм, реагирало несъответно на ваксинацията се предлага следващото дете да бъде ваксинирано след втората година от живота или ваксините да се поставят поотделно, а не в комбинирана форма, каквато е ваксината МПР (морбили, пертусис, рубеола).

Глиотоксини и други имунотоксини, произведени от гъбички

Други причини за реинфекции (повторни инфекции) свързани с разрастването на гъбички са химичните съединения наречени глиотоксини. Глиотоксините са имунотоксични, което означава че са токсични за имунната система. Това са съединения, произведени от гъбичките от рода *Аспергилус* [9]. Глиотоксините нямат връзка с глиалните клетки на мозъка, а са наречени така заради рода гъбички *Глиокардиум*, където са открити за първи път. Много видове от рода *Кандида*, изолирани у човека имат способността да произвеждат глиотоксини. Глиотоксините селективно фрагментират ДНК на Т-лимфоцитите и макрофагите и така ги инактивират в борбата против инфекциите. Уилям Шоу [1] смята, че образуването на глиотоксините е главната причина за често срещания имунодефицит при аутизма.

Друг токсичен ефект на глиотоксините вероятно се дължи на тяхното взаимодействие със сулфхидрилните групи на протеините, които те (глиотоксините) инактивират. Тези сулфхидрилни групи са необходими за функционирането на голям брой ензими [10]. Прилагането на глутатион, Н-ацетил цистеин и липоена киселина (ацидум липоикум) може да бъде полезно за превенцията на токсичнос-

пта на глиотоксините по пътя на регенерацията на свободните сулфхидрилни групи.

Третият начин, по който глиотоксините предизвикват увреждане е прякото създаване (образуване) на свободни радикали [10]. Свободните радикали са високо реактивни химични съединения, които могат да предизвикат много вредни ефекти особено на генетичния материал на ДНК. Много от тези вредни реакции могат да се предотвратят от съединенията наречени антиоксиданти, като витамин С, витамин Е, липоевата киселина (ацидум липоicum), глутатион и Н-ацетил цистеин. Повечето лекари, които са лекували голям брой деца с аутизъм, са установили значително подобрение на симптоматиката след третиране с хранителните добавки глутатион и Н-ацетил цистеин.

Мананът е още един продукт от гъбичките Кандида и Сакхаромицес церевизие [11]. Другите съединения, които се произвеждат от гъбички имат също супресорен (подтискащ) ефект върху имунната система. Фактът, че Сакхаромицес церевизие (печените печурки) произвеждат имunosупресори е една от причините за препоръчване на диета без печурки и намаляване на рафинираната захар в храната, за да се контролира разрастването на гъбички в червата.

Други токсични продукти на Кандида

Според Орион Трус, пионер в лечението на гъбичните заболявания, ацеталдехидът е един от най-важните токсични продукти на гъбите [12]. Витамин В₆ е алдехид, който реагира с аминокрупите на много ензими в организма, подпомагайки тяхната функция. Ако тези аминокрупни влязат в реакция с ацеталдехида, биохимичните реакции катализирани от витамин В₆ не могат да се осъществят. В такива случаи, витамин В₆ се елиминира и в резултат нивото му в кръвта и тъканите намалява. Затова се приема, че високи дози на витамин В₆ конкурентно изместват ацеталдехида от гъбичките и поради това този витамин е ефективен при лечението на аутизма.

Ацеталдехидът може също така да реагира и с невротрансмитерите допамин и серотонин и да образува съединения подобни на опиатите, наречени тетрахидроизоквинолини [13], които могат да се изолират от урината на алкохолиците. Това е друг пример за въздействие върху мозъчната функция в резултат от разрастване на чревните гъбички. Ацеталдехидът намалява способността на

еритроцитите да освобождават кислород в тъканите. Отрицателният ефект на ацеталдехида може да бъде овладян чрез употребата на Н-ацетил цистеин и липоева киселина като хранителни добавки.

Автоимунитет, молекулярна мимикрия и Кандига

Синг Виженгра [14] намира, че у голям процент от децата с аутизъм се откриват антитела против собствените тъкани наречени автоантитела. Едно от тези антитела е директно насочено срещу миелина, обвивката, която изолира аксоните на нервните клетки. Нападнатият от микроорганизми организъм произвежда антитела против тях. Ако един от микроорганизмите притежава протеини на повърхността си, подобни на тези от човешките тъкани, тези антитела могат да реагират против собствената тъкан. Подобен пример на молекулярна мимикрия има при ревматичната треска, при която антителата произведени против серотонина реагират със сърдечните тъкани.

Войдани [15] намира, че индивидите с кандигозна инфекция често продуцират антитела срещу Кандига, които също така реагират с различни тъкани на човешкия организъм включително мозъка, бъбреците, панкреаса, слезката, тимуса и черния дроб. Освен това, тези гъбични антитела реагират с протеините на пшеницата, което обяснява защо много деца с аутизъм имат високи титри на антитела срещу пшеница и свръхчувствителност към пшеница. Една част от протеините на пшеницата, наречена алфа-глиядин е много близък (подобен) на гъбичните протеини, включени в репродукцията на гъбичките. Антителата, продуцирани срещу гъбичките може да реагират и с пшеницата поради голямото подобие (прилика) в белтъчната структура. Този протеин може да бъде важно звено (връзка) между пшеницата и гъбичната сенсibiliзация у децата с аутизъм.

Необходимо е да се изследва ролята (значението) на антителата срещу Кандига в реакцията с миелина и останалите мозъчни структури. В бъдеще ще бъде възможно деактивиране или отстраняване на автоантителата, които увреждат собствените тъкани на организма [1].

Видове терапия

Гама-глобулинова терапия

Gupta [2] вече успешно използва интравенозни имуноглобулини (ИВИГ) при лечението на ограничен брой деца с аутизъм. ИВИГ се нарича и гама глобулиновата терапия. Този продукт на човешката плазма е употребен още в 1952 година за лечение на имунна недостатъчност. Гама глобулинът е пречистен от другите кръвни компоненти и с различна степен на успех е използван за лечение на аутизма. Gupta съобщава за подобряване на контакта основан на зрителна информация, на социалното поведение, редуциране на ехалалията и подобряване на говорните функции. Значителна част от пациентите реградирали след спиране на инфузиите (вливанията), за да покажат повторно подобрене когато инфузиите били подновени. Едно дете с аутизъм получило цялостно подобрене на аутистичната симптоматика една година след терапията. ИВИГ обикновено се прави веднъж месечно като се има предвид неговия полуживот от 28 дни. След вливане на детето на ниски IgG стойности може да се постигне нормализиране на стойностите на IgG. Интравенозната инфузия трае 2 часа и е необходимо да се успокои детето (евентуално с транквилизатори), за да се избегне страха от процедурата.

Възможно е временно появяване на успоредни реакции на ИВИГ като: треска, мускулни болки, главоболие, гадене, повръщане и тахикардия, които се срещат в по-малко от 5 % от случаите. Гама глобулинът е проверен при вирусни инфекции (напр. СПИН и хепатит). Много рядко се появяват алергични реакции (по-малко от 0,1 %). Трябва да се отбележи, че това е скъпо лечение - около 1500 - 2500 долара месечно.

Циметидин

Циметидинът се използва за лечение на язвената болест на стомаха. Дюпон [16] смята, че това е относително безопасно и с добра поносимост лечебно средство, което може да се употреби при лечение на пациенти с кандидоза, непонасящи противогъбични лекарства. Циметидинът се прилага в доза от 30 мг/kg телесно тегло дневно, за да стимулира имунната система с хронична мукокутанна кандидоза. Той стимулира белите кръвни клетки да унищожат

Кандига албиканс. Циметидинът може да редуцира метаболизма на много други лекарства, както и на антимикотичните средства, които се абсорбират в кръвта, също и на антигенпресантите и антиконвулсивните средства. В комбинация с цинк, циметидинът е доказано успешно лекарство за реинфекции у пациенти с имунна недостатъчност. Преди прилагане на лекарството, най-добре е лекарят да предпише педиатричната доза, за да избегне взаимодействие с други лекарствени препарати.

Терапия с трансфер фактор

Трансфер факторът е представен от молекули съдържащи протеини и нуклеинови киселини и се произвеждат от белите кръвни клетки [17]. Тези молекули могат да пренесат имунитет от здрав донор на реципиент с имунна недостатъчност. Мази [18] намира, че тежки кандигози могат да се лекуват с Кандига - специфичен трансфер фактор. Неотдавнашни изследвания показват, че трансфер факторът може да се приложи орално, което е изненадващ резултат, Фуденберг [17] клиничен имунолог, получава добър отговор от 21 от общо 22 деца с аутизъм, третирани с този трансфер фактор. Той вярва, че живият вирус на една от ваксините или неволната реакция между антителата, получени от майката и ваксините са отговорни за накърняване на имунната система при аутизма.

Пентоксифилин (Трентал)

Пентоксифилинът е лекарство, което представлява пуринов дериват и е инхибитор на ензима фосфодиестераза. Пурините са компоненти на ДНК. Пентоксифилинът е даван на деца с аутизъм в Япония, за да се лекува суспектното (предполагаемо) мозъчно увреждане [19]. След такова лечение детето показва забележително подобрение на аутистичните симптоми. При 10 от 23 деца с аутизъм е постигнат забележителен ефект с Пентоксифилин в доза от 150-600 мг дневно. Лекарството е ефективно и при лечение на конвулсии. Нежелани ефекти са: гадене, повръщане, ниско кръвно налягане и главоболие. Поради необходимостта от подобряване на циркулацията, лекарят трудно би предпочел това лечебно средство при аутизъм.

Интерлевкин-2 (ИЛ-2)

Интерлевкин-2 (ИЛ-2) е протеин, цитокин, който стимулира пролиферацията и активацията на Т-клетките, В-клетките, гранулоцитите и макрофагите. Когато Т-клетките са стимулирани от антигени на Кандига, тогава те продуцират ИЛ-2, също се стимулират клетките “естествени убийци” (“килъри”) да произвеждат гама интерферон и други фактори, които помагат в борбата против Кандига. Ако ИЛ-2 е токсичен във високи дози, ниските дози са относително безопасни. Употребата на ниски дози няколко седмици ще има за резултат селективна експанзия на клетките - естествени убийци, които трябва да унищожат гъбичките [16]. ИЛ-2 е достъпен като фармацевтичен препарат, подготвен за употреба по рекомбинантна ДНК-технология. Много от семейните лекари и педиатри не са готови да използват този препарат, но клиничните имунолози са готови да дискутират за възможното прилагане на ниските дози на ИЛ-2.

Имунотерапия с ензим-потенцирана десензибилизация (ЕПД)

При аутизма и первазивните нарушения на развитието, алергиите към храна, Polen или други вещества водят до поведенчески нарушения придружени от обичайните алергични феномени като: кихане, астма, кожни обриви и пр. ЕПД е метод на имунотерапия предложен и развит от Ленарг Макюен [20]. Методът включва десензибилизация с комбинация от много ниски дози на смесени алергени с ензима бета-глюкоронидаза. Ензимът бета-глюкоронидаза увеличава имунните ефекти на алергените и действа директно на Т-супресорните клетки, ясно индуцирайки по-гълга десензибилизация от който и да е тип на предходно познатата имунотерапия. Необходимо е инжекциите да се направят 2 до 3 месеца в началото и след това се намаляват с течение на времето. Честотата на инжектиране варира в зависимост от състоянието, което се третира и отговора на пациента. Когато се постигне дозата на насищане, пациентите имат нужда от третиране 2 до 3 пъти годишно. Според опита на Макюен най-малко 50 % от пациентите може да прекратят ЕПД между 8-та и 20-та инжекция. Някои пациенти са останали в ремисия без имунотерапия в течение на повече от 20 години. ЕПД е била ефикас-

на в лечение на голям брой заболявания, които преди това не са реагирани на някои от останалите видове имуноterapia.

Голям брой родители на деца с аутизъм и други поведенски нарушения са съобщили за положителни резултати от тази терапия. Те са наблюдавали, че децата започват да усещат намаляване на действието на ЕПД непосредствено преди новата серия ЕПД-инжекции

Заклучение

Имунната система играе значителна роля в етиопатогенезата на аутизма. Нарушението на имунния отговор по време на най-ранното детство може да предизвика промени в развитието на мозъка. От приведеня по-горе текст във връзка с имунодефицита и супресията на имунната система произлизат следните заключения:

- *У децата с аутизъм се срещат смущения (абнормалности) във функционирането на хуморалния и клетъчния имунитет.*
- *Наблюдава се поява на различни типове имунна недостатъчност, като: миелопероксидазен дефицит, ТКИЗ, селективен ИгА недостатък, дефицит на ИгГ субкласовете и дефицит на комплемента.*
- *Ваксините играят важна роля при причиняване на имунните дефицити.*
- *Токсичните нуспродукти на Кандида все повече се споменават в литературата като един от етиологичните фактори на аутизма.*
- *Пациентите с аутизъм сравнително добре се повлияват от лечение с имуноterapia (ИВИГ, трансфер фактор, ИЛ-2, ЕПД) и с други средства като Циметидин, Пентофилин и др.*

Превод: проф. дмн В. Радева

Литература

1. William, Shaw, Immune Deficiency, Immunizations, and Yeast Suppression of the Immune System. In: William Shaw, editor: Biological Treatments for Autism and PDD, 95-123
2. Gupta, S., Aggarwal and Heads C., Dysregulated immune system in children with autism. Beneficial effects of intravenous immune globulin on autistic characteristics. J Autism Dev Dis 1996; 26, 439-452.

3. Warren, R.P., Foster A., Margaretten N.C., Reduced natural killer cell activity in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26, 333-335
4. Forehand, J., Nauseef W., and Johnston R., Inherited disorders of phagocyte killing. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease. Sixth Edition. Vol II.* Edited by C. Scriver и съмп. Me Graw Hill, NY, 1989; 2779-2801
5. Blease, M., Genetic immunodeficiency syndromes with defects in both T- and B-lymphocyte functions. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease. Sixth Edition. Vol II.* Edited by C. Scriver и съмп. Me Graw Hill, NY, 1989; 2697-2709
6. Butler, J. and Cooper M., Antibody deficiency diseases. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease. Sixth Edition. Vol II.* Edited by C. Scriver и съмп. Me Graw Hill, NY, 1989; 2683-2696
7. Warren, R.P., Singh V.K., Cole P., Odell J.D., Pingree C.B., Warren W.L., White E., Increased frequency of the null allele at the complement C4B locus in autism. *Clin Exp Immunol* 1991; 83, 438-440
8. Fudenberg, H., Dialyzable lymphocyte extract in infantile onset autism: a pilot study. *Biotherapy* 1996; 9, 144.
9. Mullbacher, A. и съмп., Identification of an agent in cultures of *Aspergillus fumigatus* displaying anti-phagocytic and immunomodulating activity in vitro. *J Gen Microbiol* 1985; 131, 1251-1258
10. Waring, P. и съмп., Gtliotoxin inactivates alcohol dehydrogenase by either covalent modification or free radical damage by redox cycling. *Biochem Pharmacol* 1995; 50, 2009-2014
11. Podzorski, R и съмп., Pathogenesis of candidiasis. Immunosuppression by cell wall mannan metabolites. *Arch Surgery* 1989; 124, 1290-1294
12. Truss, O., Metabolic abnormalities in patients with chronic candidiasis: the acetaldehyde hypothesis. *J Orthomolecular Psychiatry* 1984; 13, 6-93
13. Blum, K. and Payne J., Alcohol and the addictive brain. The Free Press. NY, NY, 1991; 99-216
14. Singh, V.K., Warren R.P., Odell J.D., Warren W.L., Cole P., Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behavior. *Brain Behav Immunity* 1993; 7, 97-103
15. Vojdani, A. и съмп., Immunological cross reactivity between *Candida albicans* and human tissue. *J Clin Lab Immunol* 1996; 48, 1-15
16. Dupont, P., *Candida albicans*, the opportunist, a cellular and molecular perspective. *J Amer Pediatr MedAssoc* 1995; 85, 104-115
17. Fudenberg, H. and Wilson G., Dialyzable transfer factor: clinical uses and studies on purification of the activity. In: *Clinical Immunochemistry.* The American Association of Clinical Chemistry Press, Washington, DC 1978; 228-250
18. Masi, M. и съмп., Transfer factor in chronic mucocutaneous candidiasis. *Biotherapy* 1996; 9, 13-16
19. Shimoide, M., Effect of Pentoxifylline (Trental) on infantile autism. *Clin Exp Med* 1981; 58, 285-288
20. Mc Ewen, L.M., Star M.S., Enzyme potentiated hyposensitization I. The effect of pre-treatment with beta-glucuronidase, hyaluronidase, and antigen on anaphylactic sensitivity of guinea pigs and mice. *hit Arch Allerg* 1972; 42, 152-158