

Роль микробиома кишечника в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей

Затевалов А. М.¹, Гарбузов А. А.¹, Руженцова Т. А.^{1,2}, Байракова А. Л.¹, Орлова В. А.³, Михайлова И. И.³, Мешкова Н. А.⁴

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, (ул. Адмирала Макарова, д. 10, г. Москва, 125212, Россия)

² Частное учреждение высшего образования Московский медицинский университет «РЕАВИЗ», (ул. Краснобогатырская 2, стр. 2, г. Москва, 107564, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», (М. Казенный пер., 5А, г. Москва, 105064, Россия)

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), (ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, 119435, Россия)

Резюме

Для переписки:

Руженцова Татьяна
Александровна
e-mail:
ruzhencova@gmail.com

В обзоре представлены результаты исследований особенностей микробиома у пациентов с расстройствами аутистического спектра. Рассмотрена роль микробиоты как части энтеральной нервной системы, влияющей на динамику симптомов аутизма. Показаны связи между пищевым поведением и выраженностью аутистических расстройств, повышенной проницаемостью слизистой

оболочки ЖКТ и гипоксией клеток головного мозга, характером дисбиотических нарушений кишечника, степенью тяжести и клиническими проявлениями аутизма. С учетом представленных данных показаны оптимальные подходы к диагностике и терапии расстройств аутистического спектра, которые могут существенно повысить качество жизни пациентов.

EDN: GWGXZP



Ключевые слова: аутизм, инфекции, кишечник, микробиом, нейротоксины, расстройства аутистического спектра

The role of infectious agents and the gut microbiome in the development of the autistic spectrum in children

A. M. Zatevalov¹, A. A. Garbuzov¹, T. A. Ruzhentsova^{1,2}, A. L. Bayrakova¹,
V. A. Orlova³, I. I. Mikhailova³, N. A. Meshkova⁴

¹ Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology,
(10, Admirala Makarova St., Moscow, 125212, Russia)

² Moscow Medical University "Reaviz", (2, bild. 2, Krasnobogatyrskaya St., Moscow, 107564, Russia)

³ I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, (5a, Malii Kasennii lane, Moscow, 105064, Russia)

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University),
(2, bild. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia)

Summary

The article presents the results of studies of microbiome features in patients with autism spectrum disorders. The role of the microbiota as a part of the enteral nervous system influencing the dynamics of autism symptoms is considered. The links between eating behavior and the severity of autistic disorders, increased permeability of

the gastrointestinal mucosa and hypoxia of brain cells, the nature of intestinal dysbiotic disorders, the severity and clinical manifestations of autism are shown. Taking into account the presented data, optimal approaches to the diagnosis and therapy of autism spectrum disorders are shown, which can significantly improve the quality of life of patients.

Corresponding author:

Tatiana A. Ruzhentsova

e-mail:

ruzhencova@gmail.com

Keywords: Autism, autism spectrum disorders, infections, intestines, microbiome, neurotoxins

Расстройство аутистического спектра (РАС), согласно МКБ-10, включено в крупный блок «расстройств психического (ментального) развития» (F80–89). К РАС относятся детский аутизм, атипичный аутизм, синдром Ретта, детское дезинтегративное расстройство; гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями, синдром Аспергера, а также другие общие расстройства развития [1, 2].

Для РАС характерны отрыв от реальности, сосредоточенность на внутренних переживаниях, нарушения когнитивных, поведенческих и социальных функций, стереотипы и манеры, проявляющиеся не только в двигательных навыках, но и в процессах мышления [3]. Возможно появление других, дополнительных симптомов в виде фобий, раздражительности, нарушений сна, нарушений пищевого поведения, агрессивности, что может затруднять диагностику [4].

В предыдущие годы было показано, что РАС относятся к многофакторным заболеваниям, развитие которых связано, как с генетическими факторами, так и с особенностями социальной среды, в первую очередь, микросреды (семья, коллектив), в которой находится ребенок [3–6]. Позднее было обращено внимание на то, что эти теории не всегда могут объяснить особенности течения заболевания у того или другого пациента. Исследователи получили доказательства того, что на клиническую картину оказывают влияние питание, которое способно изменять состав микробиома, а также инфекционные процессы. На сегодняшний день известно, что нарушения микробиома кишечника (и, возможно, других локализаций) могут оказывать негативное воздействие на центральную и на периферическую нервную систему. Другим механизмом может быть нарушение функции и повреждение структур нервной системы при развитии различных инфекционных процессов [6]. Наиболее неблагоприятное влияние оказывают внутриутробные инфекции.

Нервная система кишечника является одним из основных отделов нервной системы организма человека, состоит из сетчатой системы нейронов. Она взаимодействует с центральной нервной системой через

парасимпатическую (ветви блуждающего нерва) и симпатическую (превертебральные ганглии) нервные системы. Кишечная нервная система может работать автономно. Кишечная микробиота может вырабатывать ряд нейроактивных молекул, таких как ацетилхолин, катехоламины, γ -аминомасляная кислота, гистамин, мелатонин и серотонин, которые необходимы для регуляции перистальтики и чувствительности в кишечнике, могут напрямую активировать блуждающий нерв, который передает информацию о состоянии кишечника в мозг [7]. Как показали исследования, нарушения соотношений этих веществ может вызывать тревожность, депрессию и когнитивные нарушения. Например, М. Лайт и соавторы показали, что при острой инфекции, вызванной *Campylobacter jejuni*, у мышей развивается тревожность уже через несколько часов после введения возбудителя в желудок, еще до формирования клинических симптомов и иммунного ответа, предположительно за счет выброса цитокинов. Дальнейшие исследования подтвердили, что введение *Campylobacter jejuni* вызывает активацию вагус-ассоциированного восходящего пути, что сопровождается специфическим паттерном активации многих участков мозга, отвечающих за тревожное поведение. По всей видимости, этот механизм развит в ходе эволюции с целью обнаружения острых изменений в кишечнике нервной системой с возможностью обнаружения патогена [8–10]. Дальнейшие глубокие исследования показали, что аномальное пищевое поведение сопровождается снижением уровня регуляторного пептида пропиомеланокортина в дуговидном ядре и повышением провоспалительного цитокина TNF- α в срединном выпячивании гипоталамуса, где гематоэнцефалический барьер более проницаем, чем в других его областях. При этом нарушение гематоэнцефалического барьера позволяет метаболитам и малым молекулам из системного кровотока попадать в центральную нервную систему.

Тревожность и биохимические нарушения у животных сохранялись в течение 2 месяцев после элиминации патогена, что позволяет считать инфекционный агент триггером, вызывающим долгосрочные или

даже постоянные изменения в центральной нервной системе, которые развиваются в результате инфекции [11, 12].

В другом исследовании Р. Берцик и соавторы показали, что *Helicobacter pylori* также влияет на поведение мышей. В ходе эксперимента отмечено, что замедление желудочно-кишечного опорожнения при инфицировании *H. pylori* сопровождается снижением внутренней чувствительности за счет регуляторных механизмов нервной системы желудка и спинного мозга. При этом изменения в дефекации сопровождаются изменениями в чувствительности, связанных с изменениями регуляторных функций нервной системы желудка и спинного мозга. По-видимому, с этим фактом связано, что инфекция, вызванная *H. Pylori*, характеризуется частыми приступами голода, характерными для пациентов с функциональной диспепсией. Хроническая инфекция, вызванная *H. pylori* у пациентов с функциональной диспепсией, характеризуется частыми приступами голода.

Сравнение гнотобионтов и зараженных мышей в исследовании Р. Д. Хейтса и соавторов показало, что у гнотобионтов уровень исследовательского поведения выше, а уровень тревожности ниже, чем у зараженных животных. Для подтверждения этих выводов использовались стандартные поведенческие тесты: открытое поле и предпочтение света или тьмы. В результате биохимических исследований обнаружено, что у зараженных животных отмечаются более высокие показатели нейтрофильных факторов роста нервов (NGF) и нейтрофильного фактора мозга (BDNF). Наблюдалась дифференцированная экспрессия множества генов, участвующих во вторичных путях передачи информации, синоптическом долгосрочном усилении в гиппокампе, лобных долях коры и стриатуме [13].

Нойфельд и соавторы показали, что у зараженных мышей по сравнению с гнотобионтами, наблюдается более активная экспрессия субъединицы nr2b рецептора NMDA в центральной амигдалии и увеличенная экспрессия рецептора серотонина 1A (5-HT 1A) в гиппокампе [14].

Помимо инфекционных агентов, комменсальные бактерии также оказывают влияние на центральную нервную систему. Так,

в работах Н. Судо и соавторов было показано, что гнотобионтские мыши проявляют аномальную активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН) с повышенными уровнями АКТГ и кортикостерона в ответ на стресс. Нормализация активности оси ГГН наблюдается после колонизации животных комменсальными бактериями. Кроме того, у гнотобионтов наблюдались более низкие уровни нейтрофильного фактора мозга в коре и гиппокампе [15].

Таким образом, у мышей, у которых кишечник колонизирован комплексной микробиотой, было показано, что бактерии могут влиять на различные аспекты иммунитета, физиологии и метаболизма. В работах L. V. Хупер и соавторов отмечается, что колонизация единственной комменсальной бактерией *Bacteroides thetaiotaomicron* изменяет экспрессию широкого спектра генов, отвечающих за обмен веществ, проницаемость кишечника и ангиогенез, а также за усвоение глутамата, продукцию GABA и выделение нейротрансмиттеров [16].

В настоящее время активно изучаются особенности микробиома у пациентов с РАС. Известно, что значительное количество, а по некоторым данным, все пациенты с РАС имеют определенные заболевания желудочно-кишечного тракта [3, 17]. Они характеризуются специфическим составом микробиоценоза кишечника, который отличается от состава микробиома здорового человека. Изменения в составе микробиоценоза кишечника пациентов с РАС приводят к повышенной продукции токсинов, оказывающих негативное воздействие на иммунную систему и мозг, а также провоцируют иммунный ответ и усиливают воспалительный процесс [3, 17].

Состав микробиоты кишечника у пациентов с РАС играет значительную роль в развитии хронической эндотоксемии из-за продукции нейротоксинов, увеличения проницаемости кишечной стенки и/или нарушения гематоэнцефалического барьера. В обзоре А. С. Благонравовой и соавторов представлены описания дисбиоза кишечника у детей с РАС, установленные в ходе исследований последних десятилетий. Несмотря на некоторые противоречия в полученных результатах исследований, выделены основные

характеристические особенности, связанные с дисбалансом бактериальной и грибковой флоры. Методом секвенирования генома микробиоты кишечника, а также с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), у пациентов с РАС почти во всех исследованиях обнаружено статистически значимое увеличение числа *Clostridium spp.* по сравнению с контрольными группами. Был выделен специфический вид *Clostridium bolteae*, который обнаруживался только у пациентов с РАС. Учитывая известную способность *Clostridium spp.* к производству фенолов, производных п-крезола и индола, которые являются токсинами для людей, становится понятен возможный механизм формирования клинической симптоматики. Исследования показали, что эти вещества присутствуют в фекалиях пациентов с РАС. Значимая роль доминирования дисбиоза, связанного с *Clostridium spp.*, подтверждается результатами применения ванкомицина, который способствовал купированию и поведенческих, и желудочно-кишечных нарушений.

Также отмечается возможная роль других микроорганизмов, присутствующих у большего числа пациентов с РАС, чем у здоровых людей. Наблюдается тесная корреляция между обилием *Desulfovibrio spp.* и степенью проявлений аутизма. Этот тип микроорганизма является производителем пропионовой кислоты, которая влияет на проницаемость кишечной стенки и может нарушить гематоэнцефалический барьер, способствует развитию хронической эндотоксемии и провоцирует усиление симптомов у пациентов с РАС [6, 17].

Как еще один вероятный неблагоприятный фактор, способствующий развития симптоматики РАС, следует рассматривать преобладание представителей типа *Bacteroidetes* в микробиоценозе кишечника и нарушения соотношения *Bacteroidetes / Firmicutes*.

В некоторых исследованиях у детей с РАС наблюдали более высокие уровни *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, чем у здоровых детей. Однако, повышение количества этих бактерий, возможно, было обусловлено проводимой пробиотической терапией, о чем нет сведений в соответствующих публикациях. В то же время данные о снижении количества

Bifidobacterium spp. у пациентов с РАС более многочисленны. Использование препаратов на основе штаммов *Bifidobacterium spp.* Может оказывать положительное воздействие в таких случаях за счет их противовоспалительных свойств.

Среди других микроорганизмов, уровень которых коррелирует с степенью проявления аутизма, выделена *Candida albicans*. Важно отметить, что агрессивные формы этого грибка являются производителями патогенов, таких как D-arabinitol, которые могут провоцировать воспалительный ответ и связанные с этим другие проявления в организме [17].

Для понимания механизмов взаимодействия микробиоты с центральной нервной системой и их роли в патогенезе РАС были проведены исследования, позволившие определить механизмы, с помощью которых микробы могут влиять на мозг и поведение [18, 19]. Было определено, что одним из главных механизмов является непосредственное влияние микроорганизмов на активность иммунной и нервной систем – нейроиммунномодуляция. Микроорганизмы могут активировать иммунные клетки и участвовать в производстве цитокинов, которые, в свою очередь, могут воздействовать на нейроны и мозговую активность. Также микробы могут влиять на активность оси ГГН, регулирующей стрессовую реакцию [20]. Другой механизм – через воздействие на проницаемость кишечной стенки и гематоэнцефалический барьер. Изменения проницаемости могут позволить бактериям и их метаболитам попадать в кровь и воздействовать на мозговую активность. Также микроорганизмы могут влиять на активность вагусного нерва, который связывает кишечник с мозгом, и оказывает существенное влияние в формировании настроения, тревожности, беспокойства и других эмоциональных проявлений [21, 22].

Эксперименты на животных показали, что изменение состава микробиома кишечника может влиять на стрессовые реакции, социальное поведение, а также провоцировать развитие симптомов РАС. Однако, не все результаты, полученные в эксперименте на животных, применимы к человеку. Более убедительны клинические исследования, ряд которых подтверждают влияние

пробиотической терапии на улучшение психологического состояния у пациентов с РАС [18, 23, 24].

Отмечено, что для детей с РАС характерны нарушения пищевого поведения, которые приводят к нарушению пищевого статуса и усугубляют состояние органов и функции ЖКТ. Такие отклонения регистрируются у 90% пациентов с РАС, тогда как при другой психо-неврологической патологии всего лишь примерно в 25% [25, 26]. По данным В. К. Тогулевой с соавт., дети с РАС склонны к употреблению продуктов, содержащих большое количество быстрых углеводов: сладостей, картофеля, макаронных изделий, что вызывает дефицит ряда значимых нутриентов, усугубляет патологию ЖКТ и нарушает состав микробиоты [27, 28]. При таком питании увеличивается численность и функциональная активность условно-патогенной микрофлоры в ротовой полости, в желудке и в кишечнике, что всегда сопровождается повышением количества лактата и приводит к гипоксии ткани. Кислородная недостаточность клеток головного мозга может привести к различным поведенческим отклонениям и задержке нервно-психологического развития [29, 30]. При социализации пациента отмечается изменение пищевого поведения с девиантного на гармоничный. У некоторых пациентов формируется порочный круг: нарушение пищевого поведения провоцирует рост условно-патогенной микрофлоры, которая усиливает гипоксию клеток головного мозга, что усугубляет течение заболевания и сопровождается увеличением потребности в продуктах с большим количеством быстрых углеводов (в первую очередь, кондитерских изделий).

С другой стороны, важную роль в поддержании гомеостаза играют короткоцепочечные жирные кислоты и другие метаболиты, продуцируемые кишечной микрофлорой. Короткоцепочечные жирные кислоты – это насыщенные монокарбоновые кислоты в гомологическом ряду от уксусной до капроновой, включая изоформы. Из всего продуцируемого микрофлорой пула 90% приходится на уксусную, пропионовую и масляную кислоты. Масляная кислота не всасывается в кровь, но участвует в энергообеспечении процесса

всасывания других метаболитов и полезных веществ из кишечника в кровь через колоноциты [31]. Уксусная и пропионовая кислоты всасываются в кровь и участвуют в дальнейших биохимических процессах. Уксусная кислота циркулирует по системному кровотоку и обеспечивает энергией периферические клетки организма [32]. Избыточная концентрация пропионовой кислоты приводит к стимуляции гладкой мускулатуры кишечника и, соответственно, к ускоренной эвакуации кала, повышает проницаемость кишечника за счет ослабления плотных контактов между клетками его стенки с последующим проникновением в системный кровоток недорасщепленных молекул [33]. Пропионовая кислота из воротной вены попадает в печень, где сжигается в пероксиосомах печени. Увеличение концентрации пропионовой кислоты в системном кровотоке способствует запуску воспалительных процессов и активированию ответа иммунной системы. При этом отмечается дальнейшее нарушение митохондриальной функции, что влияет на распределение энергии в головном мозге, провоцируется оксидативный стресс, снижается содержание молекул антиоксидантов, нейромедиаторов и жирных кислот омега-3 [34, 35].

Результатом дисфункции кишечного барьера является формирование хронической эндотоксемии. Высокий уровень токсинов в крови формирует устойчивое воспалительное состояние в околожелудочковых зонах мозга с последующей дестабилизацией гематоэнцефалического барьера и распространением воспаления на другие участки мозга, что в последующем может способствовать развитию нейродегенерации [36].

Как показали результаты проведенных Максимовой А. А. исследований, между тяжестью проявлений аутизма, разрастанием тех или иных микроорганизмов в кишечнике пациентов, содержанием фекального кальпротектина и зонулина в кале прослеживаются четкие корреляционные связи. Устранение бактериальных и грибковых инфекций приводит к нормализации показателей кальпротектина и зонулина вместе с уменьшением или купированием негативного поведения детей. Дисбиоз, связанный

с избыточным ростом гемолитических энтерококков (*Enterococcus*), гемолитической кишечной палочки (*Escherichia coli*) и синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) в толстом кишечнике, сопровождается нарушениями сна, низкой концентрацией внимания и агрессией. Антимикробная терапия, основанная на чувствительности этих патогенов к антибиотикам, а также исключение из рациона питания быстрых углеводов, сладкого и крахмала снижает тяжесть проявлений аутизма. При кишечном дисбиозе, связанном с избыточным ростом *Candida albicans* в толстом и тонком кишечнике, отмечены проявления в виде приступов внезапно возникающего истерического смеха, который зачастую заканчивается вспышками агрессии или самоагрессии. Отмечено чрезмерное беспокойство во время сна, которое сопровождается частыми пробуждениями с плачем и/или сильнейшей агрессией. Снижение выраженности этих проявлений достигалось после курса противогрибковой терапии, исключения из рациона питания сладкого, в том числе сладких фруктов, сладких газированных напитков и хлебобулочных изделий.

Инфицирование *Helicobacter pylori* было ассоциировано с гиперактивностью или «выключенностью» ребенка из когнитивных процессов, а также с нарушениями сна. Снижение аутических проявлений происходило после эрадикации возбудителя, применения специальной низкоуглеводной диеты и назначения пробиотиков.

При избыточной колонизации *Streptococcus mutans* в тонком кишечнике отмечали высокий уровень тревоги и периодические вспышки агрессии и самоагрессии, но без нарушений функции сна. Положительный эффект достигался терапией бактериофагами с дополнительным назначением пробиотиков, пребиотиков и дезинтоксикационной терапии с помощью кремнийсодержащих энтеросорбентов.

Кишечный дисбиоз, связанный с высокой интенсивностью колонизации тонкого кишечника *Clostridium perfringens*, приводил к нарушению сна, высокому уровню тревоги и эмоциональной лабильности, выраженности фобических проявлений и стереотипий. Для нормализации расстройств,

сопряженных с *Clostridium perfringens*, требовалось продолжительное лечение, включающее антибиотикотерапию и противовоспалительный протокол питания. Однако, улучшения носили нестабильный и обратимый характер вследствие трудностей подавления данного патогена [36].

Применение пробиотиков содержащих штаммы *Bifidobacterium infantis*, по наблюдениям К. Ray, позволило улучшить симптоматику, а именно снизить тревожность и улучшить настроение у пациентов с РАС.

Другие исследования показали, что комменсальные бактерии могут влиять на секрецию нейротрансмиттеров, таких как серотонин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Это важно, так как недостаток или нарушение обмена нейротрансмиттеров связан с различными психическими расстройствами [37, 38, 39].

Основным из признанных способов коррекции нарушения пищевого поведения является безглютеновая диета, предполагающая исключение из рациона глютенсодержащих продуктов, к которым относятся пшеница, рожь, овес и т.п. [37]. Глютен в организме запускает иммунологический процесс с поражением не только ЖКТ, но и других органов включая ЦНС [41, 42, 43]. У пациентов с РАС отмечается повышенное соотношение ИФН-g / ИЛ-4 [44, 45]. Глютен относится к ингибиторам амилазы и трипсина, а так же связывается с Tool-подобными рецепторами иммунных клеток и активирует выделение провоспалительных цитокинов, оказывающих действие на клетки ЦНС [46]. Высокая проницаемость слизистой оболочки ЖКТ связана с экспрессией зонулина – белка группы гаптоглобинов, продуцируемого клетками печени и внутреннего эпителия. Одним из активаторов экспрессии зонулина является глютен, который способствует в конечном итоге чрезмерному поступлению антигенов в кровь, что приводит к гиперактивации иммунной системы и продукции цитокинов, оказывающих соответствующее действие на нервные клетки. Повышенная проницаемость приводит к поступлению в кровь продуктов не полного расщепления глютена (гладорфина и прочих), которые проникают во все жидкости организма и оказывают опиоидоподобное действие на ЦНС [47–50].

Заключение

Результаты исследований роли микробиоты в патогенезе РАС дали новые возможности для диагностики, профилактики и лечения этой сложной патологии. Однако следует признать, что пока получены лишь первые данные исследований. В то же время уже первые результаты указывают на новые пути для понимания патофизиологических механизмов, связанных с микробиотой, и могут привести к разработке инновационных методов диагностики и терапии РАС. С другой стороны, многочисленные факторы, влияющие на микробный состав кишечника и его взаимодействие с мозгом, делают эту область исследований сложной и многогранной. Для установления прямой причинно-следственной связи между составом микробиоты и психическими расстройствами необходимо проводить долгосрочные исследования с учетом всех влияющих факторов. Также важно учитывать индивидуальные особенности организма и генетические предрасположенности. Для этого могут потребоваться большие масштабы исследований и многоцентровые исследовательские подходы. Современные исследования в области микробиома и его взаимодействия с нервной системой поднимают важные вопросы о том, как психические расстройства могут быть результатом взаимодействия между генетическими, иммунологическими, нейрохимическими и экзогенными окружающими факторами [51, 52]. Это может потенциально привести к разработке принципиально новых направлений коррекции, которые будут учитывать не только

физиологические, но и микробиологические аспекты психических расстройств.

Для дальнейшего развития этой области необходимо учитывать не только биологические аспекты, но и этические и практические аспекты исследований. Важно обеспечить конфиденциальность и защиту данных пациентов при проведении клинических исследований, связанных с микробиотой и психическим здоровьем. Кроме того, следует учитывать потенциальные эффекты применения пробиотиков и других методов коррекции микробиоты на долгосрочное здоровье пациентов. Международное сотрудничество и интеграция различных областей науки, таких как микробиология, неврология, иммунология и психиатрия, является важным фактором для успешного понимания и решения вопросов, связанных с влиянием микробиоты на психическое здоровье. Междисциплинарный подход позволяет смотреть на проблему более широко и учесть разнообразные аспекты взаимодействия. С учетом всех этих аспектов, дальнейшие исследования в области микробиоты и психического здоровья могут пролить свет на новые механизмы развития психических расстройств и помочь в разработке инновационных методов диагностики, профилактики и терапии. В целом, исследования взаимодействия микробиоты и нервной системы открывают новые горизонты в понимании патологических процессов, лежащих в основе психических расстройств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

CONFLICT OF INTERESTS

The authors claim that there is no conflict of interest.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки

FINANCING

The study was not sponsored

Затевалов Александр Михайлович, д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний

Гарбузов Александр Александрович, младший научный сотрудник клинического отдела

Руженцова Татьяна Александровна, д.м.н., заместитель директора по клинической работе, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней

Байракова Александра Львовна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела медицинской биотехнологии

Орлова Вера Александровна, д.м.н., профессор, главный специалист лаборатории диагностики вирусных инфекций

Михайлова Ирина Иосифовна, к.м.н., главный специалист лаборатории диагностики вирусных инфекций

Мешкова Наталья Андреевна, студентка 6-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова

Alexander M. Zatevalov, Dr. of Biological Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Diagnostics and Prevention of Infectious Diseases; *ORCID: 0000-0002-1460-4361*

Alexander A. Garbuzov, junior researcher of the Clinical Department; *ORCID: 0000-0002-3378-8418*

Tatiana A. Ruzhentsova, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Clinical Work, Head of the Department of Internal Diseases; *ORCID: 0000-0002-6945-2019*

Alexandra L. Bayrakova, PhD, Senior Researcher of the Department of Medical Biotechnology; *ORCID: 0000-0002-7040-7768*

Vera A. Orlova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Specialist of the Laboratory for the diagnosis of Viral Infections; *ORCID: 0000-0002-3239-8194*

Irina I. Mikhailova, Candidate of Sci. (Med.), Chief Specialist of the Laboratory for the diagnosis of Viral Infections; *ORCID: 0000-0001-5038-0978*

Natalia A. Meshkova, Student of 6th course; *ORCID: 0000-0003-3904-7108*

Литература | References

1. The International Classification of Diseases ICD-10 is a short version based on the International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems, 10th revision, adopted by the 43rd World Health Assembly. Adapted version in three parts. 593 p. (In Russ.) Available at: https://www.cito-priorov.ru/cito/files/telemed/Perechen_kodov_MKB.pdf. Accessed: 09.11.2023.
Международная классификация болезней МКБ-10 Краткий вариант, основанный на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения. Адаптированный вариант в трех частях. 593 с. URL https://www.cito-priorov.ru/cito/files/telemed/Perechen_kodov_MKB.pdf. Дата обращения: 09.11.2023.
2. Tiganov A.S. A Guide to Psychiatry. Ch. 1, 2. M: Medicine, 1999. 712 pp. (In Russ.). Available at: <https://files.student-it.ru/previewfile/11055>. Accessed: 09.11.2023.
Тиганов А.С. Руководство по психиатрии в 2 томах. М.: Медицина. 1999. 712 с. URL: <https://files.student-it.ru/previewfile/11055>. Дата обращения: 09.11.2023.
3. Arberas C., Ruggieri V. Autismo. Aspectos genéticos y biológicos [Autism. Genetic and biological aspects]. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(Suppl 1):16–21. Spanish. PMID: 30776274.
4. Bhandari R., Paliwal J.K., Kuhad A. Neuropsychopathology of Autism Spectrum Disorder: Complex Interplay of Genetic, Epigenetic, and Environmental Factors. *Adv Neurobiol*. 2020;24:97–141. doi: 10.1007/978-3-030-30402-7_4.
5. Sealey L.A., Hughes B.W., Sriskanda A.N., Guest J.R., Gibson A. D., Johnson-Williams L., Pace D. G., Bagasa O. Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environ Int*. 2016 Mar;88:288–298. doi: 10.1016/j.envint.2015.12.021.
6. Blagonravova A.S., Zhilyaeva T.V., Kvashnina D.V. Gut microbiota disorders in autism spectrum disorders: new horizons in the search for pathogenetic approaches to therapy. Part 1. Features of the gut microbiota in autism spectrum disorders. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol*. 2021;98:1. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-62.
Благонравова А.С., Жилиева Т.В., Квашнина Д.В. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 1. Особенности кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(1):65–72. doi: 10.36233/0372-9311-62.
7. Hansen M.B. The enteric nervous system I: organisation and classification. *Pharmacol Toxicol*. 2003 Mar;92(3):105–13. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.t01-1-920301.x.
8. Lyte M., Varcoe J.J., Bailey M. T. Anxiogenic effect of subclinical bacterial infection in mice in the absence of overt immune activation. *Physiol Behav*. 1998;65(1):63–68. doi: 10.1016/s0031-9384(98)00145-0.

9. Gaykema R. P., Goehler L. E., Lyte M. Brain response to cecal infection with *Campylobacter jejuni*: analysis with fos immunohistochemistry. *Brain Behav Immun.* 2004;18(3):238–245. doi: 10.1016/j.bbi.2003.08.002.
10. Goehler L. E., Gaykema R. P., Opitz N. et al. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun.* 2005 Jul;19(4):334–44. doi: 10.1016/j.bbi.2004.09.002.
11. Bercik P., De Giorgio R., Blennerhassett P., Verdú E. F., Barbara G., Collins S. M. Immune-mediated neural dysfunction in a murine model of chronic *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 2002 Oct;123(4):1205–15. doi: 10.1053/gast.2002.36024.
12. Bercik P., Verdú E. F., Foster J. A., Lu J., Scharringa A., Kean I., Wang L., Blennerhassett P., Collins S. M. Role of gut-brain axis in persistent abnormal feeding behavior in mice following eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009 Mar;296(3): R587–94. doi: 10.1152/ajpregu.90752.2008.
13. Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F., Qian Y., Björkholm B., Samuelsson A., Hibberd M. L., Forssberg H., Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Feb 15;108(7):3047–52. doi: 10.1073/pnas.1010529108.
14. Neufeld K. M., Kang N., Bienenstock J., Foster J. A. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Mar;23(3):255–64, e119. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x.
15. Sudo N., Chida Y., Aiba Y. et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004;558(Pt 1):263–275. doi: 10.1113/jphysiol.2004.063388.
16. Hooper L. V., Wong M. H., Thelin A. et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science.* 2001;291(5505):881–884. doi: 10.1126/science.291.5505.881.
17. Bezrodnyy S. L. Gut microbiota and autistic spectrum disorder in children. Interconnection, mechanisms, recommendations. *Rossiiskiy Pediatricheskij Zhurnal (Russian Pediatric Journal).* 2019;22(1):51–56. (In Russ.). doi: 10.18821/1560-9561-2018-22-1-51-56.
Безродный С. Л. Микробиота кишечника и расстройство аутистического спектра у детей. Российский педиатрический журнал. 2019; 22(1): 51–56. doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-51-56.
18. Foster J. A., Lyte M., Meyer E., Cryan J. F. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2016;19(5): pyv114. doi: 10.1093/ijnp/pyv114.
19. Luo Y., Zeng B., Zeng L. et al. Gut microbiota regulates mouse behavior through glucocorticoid receptor pathway genes in the hippocampus. *Translational Psychiatry.* 2018;8(1):187. doi: 10.1038/s41398-018-0240-5.
20. Crumeyrolle-Arias M., Jaglin M., Bruneau A. et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;42:207–217. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.014.
21. Siniscalco D., Schultz S., Brigida A. L., Antonucci N. -Inflammation and Neuro-Immune Dysregulations in Autism Spectrum Disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(2):56. doi: 10.3390/ph11020056.
22. Shakina L. D., Smirnov I. E. [Violations of cerebral angiobariyeroneurogenesis of children with consequences of perinatal hypoxic encephalopathy]. *Molekulyarnaya meditsina.* 2011;(6):3–14. (in Russ.)
Шакина Л. Д., Смирнов И. Е. Нарушения церебрального ангиобарьеронеурогенеза у детей с последствиями гипоксической перинатальной энцефалопатии. Молекулярная медицина. 2011;(6):3–14.
23. Parashar A., Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. *European Neuropsychopharmacology.* 2016;26:78–91. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.002.
24. Bercik P., Collins S. M., Verdú E. F. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterology Motility.* 2012;24(5):405–413. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x.
25. Zvyagin A. A., Bavykina I. A. Gluten-free diet effectiveness in treatment of autism spectrum disorders in children. *Pediatrics.* 2017; 96 (6): 197–200. (in Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-197-200.
Звягин А. А., Бавыкина И. А. Эффективность безглютеновой диеты в терапии расстройств аутистического спектра у детей. Педиатрия. 2017;96 (6):197–200. doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-197-200.
26. Pennesi C. M., Klein L. C. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report. *Nutr Neurosci.* 2012;15(2):85–91. doi: 10.1179/1476830512Y.0000000003.

27. Terent'eva A.V. [Experience with questionnaires: assessment of complaints, anamnesis, comorbidities in children with autism spectrum disorders]. In: [Materials of the All-Russian Scientific Forum of Students with International Participation «Student Science – 2020»]. 2020;(3):147–148. (in Russ.)
Терентьева А.В. Опыт работы с анкетами: оценка жалоб, анамнеза, сопутствующих заболеваний у детей с расстройствами аутистического спектра. Материалы Всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука – 2020». 2020;(3):147–148.
28. Toguleva V.K. Current Correction Techniques of Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and Developmental Disorders*. 2018;16(4):21–27. (in Russ.) doi: 10.17759/autdd.2018160404.
Тогулева В.К. Современные методы коррекции избирательного пищевого поведения у детей с диагнозом РАС. Аутизм и нарушения развития. 2018;16(4): 21–27. doi: 10.17759/autdd.2018160404.
29. Bauman M., Kemper T.L. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*. 2015;35(6):866–874. doi: 10.1212/wnl.35.6.866.
30. De Palma G., Lynch M.D., Lu J. et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci. Transl. Med.* 2017;9:326–334. doi: 10.1126/scitranslmed. aaf6397.
31. Zatevalov A.M., Selkova E.P., Afanasyev S.S. et al. Assessment of the degree of microbiological disorders of the microflora of the oropharynx and intestines using mathematical modeling methods. *Clinical laboratory diagnostics*. 2016;61(2):117–121. (In Russ.) doi: 10.18821/0869–2084–2016–61–2–117–121.
Затевалов А.М., Селькова Е.П., Афанасьев С.С. и др. Оценка степени микробиологических нарушений микрофлоры ротоглотки и кишечника с помощью методов математического моделирования. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(2):117–121. doi: 10.18821/0869–2084–2016–61–2–117–121.
32. Zatevalov A. M., Aleshkin V. A., Sel'kova E. P., Grenkova T. A. Assessment of critical butyric acid concentrations in feces of patients on enteral tube feeding in intensive care units. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(1):14–22. (In Russ.)
Затевалов А.М., Алёшкин В.А., Селькова Е.П., Гренкова Т.А. Определение критической для функциональной активности нормальной микрофлоры кишечника и ротоглотки величины концентрации масляной кислоты в кале пациен-
ентов отделения реанимации и интенсивной терапии, находящихся на зондовом питании. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;2(1):14–22.
33. Selkova E. P., Aleshkin A. V., Zatevalov A. M., Rudoy B. A. [New approaches to the study of intestinal microflora metabolism by analyzing the concentration of volatile fatty acids]. *Infectious diseases: News, Opinions, Training*. 2012; 10 (S1): 338. (In Russ.)
Селькова Е.П., Алешкин А.В., Затевалов А.М., Рудой Б.А. Новые подходы к исследованию метаболизма микрофлоры кишечника по анализу концентрации летучих жирных кислот. *Инфекционные болезни*. 2012;10(S1):338.
34. Kondrakova O.A., Mazankova L.N., Zatevalov A. M. et al. [Disorders of intestinal microbiocenosis in young children with secondary lactase deficiency]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of perinatology and pediatrics)*. 2008; 53 (2): 74–81. (In Russ.)
Кондракова О.А., Мазанкова Л.Н., Затевалов А.М. и др. Нарушения микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста с вторичной лактазной недостаточностью. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;53(2):74–81.
35. Kondrakova O.A., Novikova T.A., Eroshkina T.D. et al. [Correction of metabolic disorders in the early postoperative period in severe forms of ulcerative colitis and Crohn's disease]. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2003;(4):63. (In Russ.)
Кондракова О.А., Новикова Т.А., Ерошкина Т.Д. и др. Коррекция нарушений метаболизма в раннем послеоперационном периоде при тяжелых формах неспецифического язвенного колита и болезни Крона. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2003;4:63.
36. Maksimova A.A. Influence of pathological changes in intestinal microbiocenosis on the appearance or intensification of negative behavior in children with ASD. *International research journal*. 2020;9(99):114–125. (In Russ.) doi: 10.23670/IRJ.2020.99.9.020.
Максимова А.А. Влияние патологических изменений микробиоценоза кишечника на появление или усиление негативного поведения детей с РАС. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;9(99):114–125. doi: 10.23670/IRJ.2020.99.9.020.
37. Zhai Q., Cen S., Jiang J. et al. Disturbance of trace element and gut microbiota profiles as indicators

- of autism spectrum disorder: A pilot study of Chinese children. *Environ Res.* 2019;171:501–509. doi: 10.1016/j.envres.2019.01.060.
38. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D. et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell.* 2014;156(1–2):84–96. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.016.
39. Ray K. Gut microbiota: microbial metabolites feed into the gut-brain- gut circuit during host metabolism. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(2):76. doi: 10.1038/nrgastro.2014.8.
40. Lyra L., Rizzo L.E., Sunahara C.S. et al. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for autism spectrum disorders? *Sao Paulo Med. J.* 2017;135(2):192–201. doi: 10.1590/1516-3180.2017.0058200317.
41. Schuppan D., Pickert G., Ashfaq-Khan M. et al. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2015;29(3):469–476. doi: 10.1016/j.bpg.2015.04.002.
42. Millward C., Ferriter M., Calver S.J., Connell-Jones G.G. Withdrawn: gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;2:65–69. doi: 10.1002/14651858.CD003498.pub3.
43. Shattock P., Hooper M., Waring R. Opioid peptides and dipeptidyl peptidase in autism. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2004;46:357. doi: 10.1017/s0012162204210581.
44. Khudyakova M.I., Cherevko N.A., Skirnevskaya A.V. et al. Features of food hypersensitivity in children with autism spectrum disorder. *Acta Biomedica Scientifica.* 2019;4(5):60–67. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2019–4.5.10.
- Худякова М.И., Черевко Н.А., Скирневская А.В. и др. Особенности пищевой гиперчувствительности у детей с расстройством аутистического спектра. *Acta biomedical scientifica.* 2019;4(5):60–67. doi: 10.29413/ABS.2019–4.5.10.
45. Cherevko N.A., Skirnevskaya A.V., Khudyakova M.I. et al. [Clinical and immunological effectiveness of elimination of food antigens in children with autism spectrum disorders]. *Problems of Nutrition.* 2018;87(5):156–157. (In Russ.)
- Черевко Н.А., Скирневская А.В., Худякова М.И. и др. Клинико-иммунологическая эффективность элиминации пищевых антигенов у детей с расстройствами аутистического спектра. *Вопросы питания.* 2018;87(5):156–157.
46. Poletaev A.B., Poletaeva A.A., Pukhalenko A.I. et al. Adaptive maternal immune deviations as a ground for autism spectrum disorders development in the child. *Folia Med.* 2014;56(2):73–80. doi: 10.2478/folmed-2014–0011.
47. Millward C., Ferriter M., Calver S.J., Connell-Jones G.G. Withdrawn: gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;2:65–69. doi: 10.1002/14651858.CD003498.pub3.
48. Shattock P., Hooper M., Waring R. Opioid peptides and dipeptidyl peptidase in autism. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2004;46:357. doi: 10.1017/s0012162204210581.
49. Magistris L., Familiari V., Pascotto A. et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010;5:418–424. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181dcc4a5.
50. D'euferia R., Celli M., Finocchiaro R. et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr.* 1996;85:1076–1079. doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14220.x.
51. Berer K., Krishnamoorthy G. Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair? *Acta Neuropathol.* 2012;123(5):639–651. doi: 10.1007/s00401–012–0949–9.
52. Chistyakova N.V., Savostyanov K.V. [The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and genetic variants affecting its activity]. *Genetics.* 2011;47(8):1–13. (In Russ.)
- Чистякова Н.В., Савостьянов К.В. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и генетические варианты, влияющие на ее активность. *Генетика.* 2011;47(8):1–13.