



Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 2. Ось кишечник–мозг в патогенезе расстройств аутистического спектра

Благонравова А.С., Жилиева Т.В., Квашнина Д.В.

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Вторая часть обзора литературы, посвящённой роли нарушений кишечной микробиоты в патогенезе расстройств аутистического спектра (РАС), содержит анализ опубликованной литературы о возможных механизмах влияния дисбиоза кишечника на функцию центральной нервной системы и симптомы РАС и, наоборот, влияния нервной системы на кишечную микробиоту. Рассмотрены гипотезы медленного воспаления, гиперсеротонинемии, продукции токсичных метаболитов кишечной микробиотой, нарушения проницаемости кишечной стенки, а также влияния дисбиоза кишечника на синтез аминокислот, витаминов и других биологически активных веществ, потенциально задействованных в этиологии и патогенезе РАС. Приведены экспериментальные и клинические данные в поддержку перечисленных гипотез. Сформулированы основные механизмы оси кишечник–мозг, которые могут иметь отношение к патогенезу РАС.

Ключевые слова: *расстройства аутистического спектра, микробиота, дисбиоз, ось кишечник–мозг, обзор*

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания № 056-00057-20-02 на тему «Трансплантация кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра (РАС) у детей» (регистрационный номер: АААА-А20-120022590145-1, утверждено Министерством здравоохранения Российской Федерации 22.01.2020).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: 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 2. Ось кишечник–мозг в патогенезе расстройств аутистического спектра. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2021; 98(2): 221–230. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-83>

Dysbiosis of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: new horizons in search for pathogenetic approaches to therapy. Part 2. Gut–brain axis in pathogenesis of autism spectrum disorders

Anna S. Blagonravova, Tatyana V. Zhilyaeva, Darya V. Kvashnina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

The second part of the literature review on the role of intestinal microbiota disturbances in the pathogenesis of autism spectrum disorders (ASD) is devoted to the analysis of published literature on the possible mechanisms

underlying the impact of intestinal dysbiosis on the function of the central nervous system and symptoms of ASD and vice versa, the effect of the nervous system on the intestinal microbiota. The hypotheses of slow inflammation, hyperserotoninemia, the production of toxic metabolites of the intestinal microbiota, impaired intestinal wall permeability, and the effect of intestinal dysbiosis on the synthesis of amino acids, vitamins and other biologically active substances that are potentially involved in the etiology and pathogenesis of ASD are considered. Available to date experimental and clinical data supporting these hypotheses are presented. The main mechanisms of the so-called gut-brain axis, which may be related to the pathogenesis of ASD, are formulated.

Keywords: *autism spectrum disorders, microbiota, dysbiosis, gut-brain axis*

Funding source. The work was carried out within the framework of the State assignment No. 056-00057-20-02, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on January 22, 2020, on the topic «Gut microbiota transplantation in children with autism spectrum disorders (ASD)» (registration number: AAAA-A20-120022590145-1).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Blagonravova A.S., Zhilyaeva T.V., Kvashnina D.V. Dysbiosis of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: new horizons in search for pathogenetic approaches to therapy. Part 2. Gut-brain axis in pathogenesis of autism spectrum disorders. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021; 98(2): 221–230. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-83>

Введение

Имеющиеся к настоящему времени данные о том, что при расстройствах аутистического спектра (РАС) отмечаются количественные и качественные особенности состава кишечной микробиоты, которые потенциально могут быть вовлечены в развитие симптомов РАС, ставят вопрос о необходимости поиска механизмов, посредством которых микроорганизмы кишечника могут оказывать влияние на психическое состояние хозяина. Знания о таких механизмах не только откроют путь к лучшему пониманию и дальнейшим исследованиям этиопатогенеза РАС, но и позволят разрабатывать интервенционные подходы, так как кишечная микробиота может подвергаться коррекции относительно безопасными методами, как это уже было показано при воспалительных заболеваниях кишечника.

В данной части обзора литературы рассмотрены основные гипотетические механизмы, посредством которых может осуществляться влияние кишечного дисбиоза на психопатологическое состояние пациентов с РАС, приведены экспериментальные и клинические данные, опубликованные в литературе к настоящему времени, служащие обоснованием для соответствующих гипотез.

Дисбиоз кишечника как причина системного воспаления при РАС

Существует гипотеза, что гастроинтестинальные (ГИ) проблемы при РАС могут быть проявлением воспалительного процесса, который является общим патогенетическим звеном и ГИ-расстройств, и РАС [1], и в пользу этого появляются все больше свидетельств [2, 3]. Многие недавние обзоры указывают на корреляцию между воспалением, иммунной дисфункцией у детей с РАС и сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Сравнивая профили транскриптома при биопсии кишечника у детей с РАС, язвенным колитом и болезнью Крона, группа исследователей показала, что

транскрипционный профиль тканей подвздошной и толстой кишки у детей с РАС был аналогичен таковому у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [3].

Однако другие исследования не обнаружили увеличения маркеров кишечного воспаления — кальпротектина, лактоферрина, секреторного IgA или эластазы в фекалиях у пациентов с РАС по сравнению со здоровыми детьми [4, 5]. Тем не менее при биопсии кишечника у детей с аутизмом в тканях наблюдается инфильтрация лимфоцитами, моноцитами, натуральными киллерами и эозинофилами, как у людей с иммунодефицитом и пищевой аллергией [1].

Микробиота и ее метаболиты имеют решающее значение для поддержания целостности эпителиального барьера; поэтому при дисбиозе у пациентов с РАС может изменяться проницаемость кишечника [6]. Это состояние может способствовать проникновению бактерий, бактериальных метаболитов и токсинов (таких, как липополисахарид), других метаболитов (не обязательно бактериального происхождения) в кровоток, активируя иммунный ответ и вызывая воспалительные изменения. Хотя до сих пор нет единого мнения, некоторые исследования продемонстрировали наличие различных маркеров воспаления у детей с РАС [7, 8]. Активированная иммунная система высвобождает воспалительные цитокины [1] и хемокины, которые могут отражаться на работе центральной нервной системы (ЦНС) и вносить вклад в патогенез аутизма, в частности, за счет влияния на развитие мозга в раннем онтогенезе [9]. Есть данные о повышенных уровнях провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины-1 β , -6, -8, -12p40, фактор некроза опухоли- α и трансформирующий фактор роста- β , в плазме, а также о гиперактивации клеточного иммунного ответа у детей с РАС, и эти иммунные/воспалительные профили ассоциированы с тяжестью нейрораспространенных симптомов при РАС [10, 11]. Недавнее исследование показало, что в астроцитах

у детей с РАС обнаруживаются более высокие уровни провоспалительных цитокинов, чем у субъектов контрольной группы [2], и это может вызывать нарушения развития нейронов и синапсов у детей с РАС [12].

Е.У. Hsiao и соавт. на модели РАС у мышей обнаружили значительные нарушения целостности кишечного барьера, что отражалось в увеличении проникновения специального маркера FITC-декстрана (Fluorescein isothiocyanate-dextran) через кишечный эпителий в кровотоки [6]. Также более высокая кишечная проницаемость у детей, страдающих аутизмом, была продемонстрирована с помощью теста на лактулозу/маннитол у пациентов и их ближайших родственников [4]. Кроме того, у детей с РАС в плазме выявляется более высокий уровень белка, регулирующего проницаемость кишечника, — зонулина (по сравнению со здоровыми детьми младшего возраста), а повышение уровня зонулина коррелировало с выраженностью симптомов аутизма [2].

Липополисахарид, проникновение которого в плазму повышается при воспалительных изменениях кишечника, играет важную роль в модуляции работы ЦНС, повышении активности некоторых областей, ответственных за контроль эмоций, таких как миндалевидное тело [13]. Вызванная липополисахаридом продукция воспалительных цитокинов изменяет физиологическую активность мозга, модулируя синтез нейропептидов [14]. Исследование Е. Emanuele и соавт. (2010) показало, что уровень липополисахарида в сыворотке был значительно выше у пациентов с аутизмом по сравнению со здоровыми людьми и имел обратную корреляцию с показателями социализации [15].

Эксперименты, проведённые на мышах в модели с аутистикоподобными нарушениями поведения, показали, что добавление к пище *Bacteroides fragilis* может изменять кишечную микробиоту и профиль метаболитов крови, корректировать повышенную проницаемость кишечника (восстанавливать разрывы в межклеточных соединениях) и улучшать поведение, ассоциированное с РАС [6]. Этот факт не только подтверждает роль микробиоты и значение изменений целостности кишечного барьера в генезе аутизма, но и внушает оптимизм в отношении возможностей коррекции симптомов аутизма с помощью нормализации микробиоты кишечника.

Роль серотонина и других нейромедиаторов

Гиперсеротонинемия у детей с РАС была продемонстрирована в 1970-х гг., а её корреляция с ГИ-симптомами была недавно обнаружена S. Marler и соавт. [16]. Поскольку 90% серотонина цельной крови синтезируется кишечными энтерохромаффинными клетками, было высказано предположе-

ние, что более высокие уровни серотонина у детей с РАС могут быть вызваны желудочно-кишечной гиперсекрецией серотонина [17]. Эта гипотеза проверялась в моделях РАС на мышах, однако требуются дальнейшие исследования в этом направлении, в том числе с участием людей. Причины повышенного уровня серотонина при РАС не только генетические. К этому могут также иметь отношение инфекции, ГИ-расстройства и нарушения в иммунной системе [18].

В недавних исследованиях на мышинных моделях были обнаружены особенности микробиома при РАС, ассоциированные с ГИ-расстройствами и повышенной продукцией серотонина в кишечнике [19], подтверждающие взаимосвязь между синтезом серотонина в кишечнике и дисбиозом. Кроме того, показано, что у детей с РАС и ГИ-расстройствами по сравнению с детьми с РАС без ГИ-симптомов наблюдается более высокая распространённость видов клостридий в слизистой оболочке кишечника, что также коррелировало с повышенными уровнями цитокинов, серотонина и триптофана в биоптатах слизистой оболочки. При этом в мозге у детей с РАС обнаруживались снижение уровня серотонина и гипосеротонинемия [20].

Согласно С.Г. De Theije и соавт., при медленном воспалении кишечника в тромбоцитах, энтерохромаффинных и тучных клетках индуцируется синтез серотонина, что приводит к нарушению моторики кишечника и избыточному потреблению его предшественника — триптофана [21]. Следовательно, уровень триптофана для синтеза серотонина в мозге снижается, что может объяснить изменения в аффективной и когнитивной сферах при РАС, поскольку снижение уровня триптофана в рационе, по-видимому, ухудшает аутистическое поведение у взрослых. Кроме того, дисбактериоз может напрямую влиять на доступность триптофана для хозяина за счёт снижения поступления аминокислот из пищи [22]. Однако клинические доказательства связи между гиперсеротонинемией и аутистическим поведением (стереотипии, нарушения социального взаимодействия) по-прежнему противоречивы [23]. Ни добавление триптофана в рацион, ни селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, повышающие уровень серотонина в мозге, для детей с РАС не доказали свою эффективность.

Известна способность целого ряда микроорганизмов использовать триптофан (предшественник серотонина) в синтезе индола для собственных нужд, таким образом ряд бактерий могут быть конкурентными захватчиками экзогенного триптофана, эссенциально необходимого для синтеза серотонина в мозге [24].

При этом накоплены данные о том, что кишечная микробиота обладает способностью к синтезу не только серотонина, но и ряда других нейротранс-

миттеров, гипотетически вовлечённых в развитие симптомов РАС (дофамина, γ -аминомасляной кислоты); более того, показано, что влияние на микробиоту способствует изменению уровней нейротрансмиттеров [25]. Большинство исследований проведено в эксперименте на животных, поэтому очевидно, что требуются хорошо спланированные когортные исследования данного вопроса с участием людей. Имеются обширные сведения о сложных двусторонних взаимодействиях различных нейромедиаторных систем организма-хозяина и кишечной микробиоты, что представляет чрезвычайную актуальность для дальнейшего изучения при психических расстройствах, в том числе при РАС [26].

Другие метаболиты кишечной микрофлоры

Кишечные бактерии продуцируют токсины и различные метаболиты, которые могут проникать через кишечный и гематоэнцефалический барьеры и таким образом влиять на мозг и поведение [27]. Благодаря высокоэффективным техникам измерения, использующимся в метаболомике, стало возможным выявлять изменения различных метаболитов при РАС путём анализа образцов мочи, сыворотки и фекалий [28, 29], в том числе веществ бактериального происхождения, которые, вероятно всего, синтезируются кишечной микробиотой.

Дети с РАС имеют высокие уровни **p-крезола** и его ко-метаболита **p-крезилсульфата** в фекалиях и моче [28, 29]. Эти фенольные соединения вырабатываются бактериями (такими, как *C. difficile*, *Bifidobacterium*), экспрессирующими ферменты, способные синтезировать p-крезол [30]. Есть данные о том, что повышенный уровень p-крезола в раннем онтогенезе ассоциирован с выраженностью поведенческих симптомов и когнитивных нарушений при РАС, а также кишечными инфекциями и ГИ-расстройствами [29, 31].

Сообщалось также о высоком уровне **короткоцепочечных жирных кислот** (КЦЖК) в фекалиях детей с РАС [27]. Согласно отдельным исследованиям, дети с РАС имеют более высокие уровни пропионовой кислоты и уксусной кислоты, но меньшие уровни масляной кислоты [27]. Эти КЦЖК являются конечными продуктами ферментации непереваренных углеводов.

Пропионовая кислота, продуцируемая ассоциированными с РАС видами (*Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. и *Desulfovibrio*), используется как консервант в пищевой промышленности [32] и имеет несколько функций, таких как модуляция синтеза и высвобождения нейротрансмиттеров [33], противовоспалительный и антибактериальный эффекты, может модулировать митохондриальный и липидный обмен, кроме того, были получены данные о способности этой кислоты к эпигенетической модуляции генов, ассоциированных с РАС [27].

В эксперименте показано, что пропионовая кислота может вызывать аутистиподобное поведение у грызунов: при введении этой кислоты или других КЦЖК в желудочки головного мозга крысы животные демонстрировали биологические, химические и патологические изменения, характерные для аутизма [34].

В недавнем эксперименте с нейрональными стволовыми клетками было показано, что пропионовая кислота является модулятором одного из важнейших внутриклеточных путей, вовлечённых в пролиферацию нейрональной ткани и нейрогенез на ранних этапах развития (PTEN/АКТ), вызывает глиоз и нейровоспаление [35]. В связи с этим авторы предполагают, что кишечный дисбиоз у беременной матери и избыток в связи с этим пропионовой кислоты может способствовать нарушениям развития ЦНС у ребенка и таким образом быть вовлечённым в патогенез РАС.

Масляная кислота модулирует кишечный трансэпителиальный транспорт и играет роль в функционировании митохондрий, стимулируя окислительное фосфорилирование и окисление жирных кислот [36]. В настоящее время изучается эффективность солей масляной кислоты при лечении некоторых психических расстройств, таких как деменция и депрессия [37, 38], а также РАС [39]. В моделях РАС на животных масляная кислота положительно модулирует экспрессию генов, влияющих на синтез нейротрансмиттеров, ингибируя деацетилазу гистонов, и, в противоположность действию пропионовой кислоты, может способствовать редукции поведенческих нарушений у мышей [40]. В эксперименте с нейрональными стволовыми клетками также показано, что масляная кислота влияет на пролиферацию нейрональной ткани (способствует увеличению числа нейронов), однако механизмы остаются неизученными, и авторы сделали заключение о необходимости дальнейшего изучения роли этой кислоты в этиопатогенезе аутизма (особенно в пренатальном периоде онтогенеза) [35].

S. Rose и соавт. воспроизвели модель митохондриальной дисфункции, наблюдаемой при РАС, на особых линиях лимфобластных клеток [39] и продемонстрировали, что масляная кислота оказывает положительный эффект на клетки как здоровых детей, так и детей с аутизмом, находящиеся в условиях физиологического стресса. Необходимы дальнейшие исследования *in vivo* для оценки потенциального терапевтического эффекта масляной кислоты при многих заболеваниях, связанных с дисфункцией митохондрий, таких как РАС.

У детей с РАС также нарушен метаболизм **свободных аминокислот**, образующихся в результате гидролиза белков и пептидов [41]. При изучении методами метаболомики у детей с РАС наблюдались различные отклонения экскреции ряда ами-

нокислот (глицина, серина, треонина, аланина, гистидина и глутамина, а также предшественника серотонина — триптофана и фрагментов его дегградации) [41]. Это может говорить о том, что нарушения аминокислотного обмена могут участвовать в патогенезе аутизма.

При этом установлено, что концентрация всех аминокислот и отдельных свободных аминокислот в образцах фекалий выше у детей с аутизмом, чем у здоровых детей и детей с первазивным расстройством развития без дополнительных уточнений, и эти данные коррелируют с распространённостью **протеолитических бактерий** у детей с аутизмом. Глутамат, наибольшие уровни которого обнаруживаются у людей с РАС, является аминокислотой, действующей как нейротрансмиттер в ЦНС; предположительно, он участвует в этиопатогенезе так называемых дизонтогенетических нарушений ЦНС (нарушений развития ЦНС) [42]. Таким образом, нарушения обмена аминокислот могут быть еще одним патогенетическим звеном, опосредующим влияние кишечной микробиоты на развитие симптомов РАС.

В противоположность негативному влиянию ряда метаболитов патогенных бактерий, комменсалы и симбионты могут активно продуцировать эссенциальные для организма-хозяина вещества, в частности **витамины**. Так, гены, участвующие в синтезе **фолатов**, обнаружены в геноме 6 типов, присутствующих в микробиоте человека: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*. При этом *Proteobacteria* и в меньшей степени *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Verrucomicrobia* обладают способностью синтезировать фолаты *de novo*. Остальные используют в качестве предшественника другой метаболит — пара-аминобензойную кислоту. *Lactobacillus reuteri* — один из фолатпродуцирующих видов кишечной микробиоты [43]. Согласно исследователям, фолаты, продуцируемые кишечной микробиотой, более биодоступны, чем синтетическая фолиевая кислота, т.к. не нуждаются в трансформации дигидрофолатредуктазой и другими ферментами, функция которых снижена у носителей определённых генетических вариантов. Существуют немногочисленные, но вполне убедительные данные о том, что нарушения обмена фолатов могут иметь отношение к этиопатогенезу РАС и фолаты могут применяться в качестве метода профилактики РАС и коррекции симптомов [44]. При этом исследований, касающихся роли микробиоты в синтезе фолатов при РАС, в литературе не встречается, поэтому данное направление исследований может претендовать на высокую научную новизну.

Другим эссенциальным биологически активным веществом, которое может быть синтезировано

кишечной микробиотой (недавно обнаружено в эксперименте с *Actinobacteria*, видами *Aldercreutzia equolifaciens* и *Microbacterium schleiferi*) [45] и роль которого в развитии аутизма активно изучается [46], является **тетрагидробиоптерин (ВН4)** — ключевой кофактор синтеза большого ряда нейротрансмиттеров, в том числе дофамина, серотонина и норадреналина. ВН4 всасывается из кишечника и проникает через гематотканевые барьеры. При этом исследований о влиянии нарушений микробиоты у пациентов с РАС на уровень ВН4 плазмы не обнаружено.

Ось кишечник–мозг: механизмы

Кишечная микробиота и ассоциированные с ней метаболиты играют важную роль в физиологической двусторонней сложной сети взаимодействия между мозгом и кишечником [47] за счёт нервных, эндокринных, нейроиммунных и метаболических (продукция микробных токсинов) механизмов, которые участвуют в передаче сигналов между ЦНС и кишечником, что, по-видимому, вовлечено в этиопатогенез психоневрологических расстройств, включая аутизм и РАС [8, 26]. Данная сеть взаимодействия в последнее время приобрела в научной литературе специфическое название «ось кишечник–мозг» [48] и завоёвывает всё большее внимание исследователей, несмотря на то что механизмы, посредством которых она реализуется, остаются гипотетическими [49]. Влияния, опосредованные этой осью, не являются однонаправленными, а представляют собой непрерывную двустороннюю связь: ЦНС способна изменять состав микробиоты и менять проницаемость кишечника, модулировать моторику и секрецию через активацию оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники, вегетативную и нейроэндокринную системы с непосредственным воздействием на микрофлору кишечника [50]. Среди некоторых медиаторов этой оси наиболее изучены остаются вазоактивный кишечный пептид, серотонин, мелатонин, γ -аминомасляная кислота, катехоламины, гистамин и ацетилхолин [26], однако основные патогенетические и физиологические механизмы данных связей до конца не выяснены.

Обобщая имеющиеся данные, можно выделить несколько основных гипотетических механизмов, осуществляющих работу оси мозг–кишечник:

1. Изменённый микробный состав кишечника может вызывать нарушение кишечного барьера, влияя на проницаемость кишечного эпителия [12, 51], что может привести к транслокации бактерий и их антигенов, токсинов и метаболитов.

2. Кишечный микробиом играет важную роль в созревании иммунной системы хозяина, модулируя врождённую и приобретённую иммунную систему, особенно регуляторные Т-клетки, которые предотвращают воспаление [52]. Дисбактериоз

у детей с РАС приводит к активации иммунной системы и выбросу воспалительных цитокинов, которые регулируют работу ЦНС через систему блуждающего нерва и другие пути [12]. При этом вопрос каузальности (что первично: дисбиоз или нарушения иммунитета) остаётся открытым и требует самого тщательного изучения [53].

3. Микробиота кишечника может отправлять сигналы в ЦНС через энтеральную нервную систему или через афферентные волокна блуждающего нерва как непосредственно, так и через высвобождение нейротрансмиттеров в кровотоки [22, 26]. Введение *Lactobacillus rhamnosus* мышам стимулировало через блуждающий нерв транскрипцию рецепторов γ -аминоасляной кислоты в ЦНС, вызывая поведенческие и психологические реакции, и этот эффект прекращался после ваготомии. Несколько видов бактерий могут отправлять сигналы в ЦНС через блуждающий нерв [12, 22]. При передаче сигналов сверху вниз вегетативная нервная система и ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники влияют на микробиоту кишечника, вероятно, за счет изменения химического состава секретов [26, 53].

4. Наконец, кишечная микробиота продуцирует метаболиты, такие как КЦЖК, липополисахарид, фенольные соединения и свободные аминокислоты, которые, вероятно, играют важную специфическую роль в патогенезе РАС, как непосредственно воздействуя на мишени в ЦНС [12], так и путём активации иммунной системы и провоспалительных свойств [10]. Кроме того, при кишечном дисбиозе может быть нарушен синтез веществ, играющих протективную роль в отношении развития аутизма (витаминов, кофакторов синтеза нейромедиаторов и самих нейромедиаторов).

Заключение

Таким образом, к настоящему времени имеется большое количество результатов исследований, как экспериментальных, так и клинических, подтверждающих гипотезу о возможном влиянии кишечной микробиоты на функционирование ЦНС и, в частности, участия дисбиоза кишечника в этиопатогенезе РАС, а также раскрывающих молекулярные механизмы этого влияния. Несмотря на то что большинство сведений имеет предварительный характер, в целом к настоящему времени формируется картина приблизительного понимания оси кишечник–мозг как сложной многокомпонентной системы взаимного влияния ЦНС и микробиоты кишечника, требующей тщательного последующего изучения, особенно с позиции этиологии и патогенеза РАС. Знание молекулярных механизмов реализации кишечного дисбиоза в патогенезе РАС позволит в дальнейшем разрабатывать терапевтические и профилактические подходы к лечению данной группы психических расстройств.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Navarro F., Liu Y., Rhoads J.M. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(46): 10093–1102. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i46.10093>
2. Vuong H.E., Hsiao E.Y. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biol. Psychiatry.* 2017; 81(5): 411–23. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.024>
3. Walker S.J., Fortunato J., Gonzalez L.G., Krigsman A. Identification of unique gene expression profile in children with regressive autism spectrum disorder (ASD) and ileocolitis. *PLoS One.* 2013; 8(3): e58058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058058>
4. De Magistris L., Familiari V., Pascotto A., Sapone A., Frolli A., Iardino P., et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51(4): 418–24. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181dccc4a5>
5. Kushak R.I., Buie T.M., Murray K.F., Newburg D.S., Chen C., Nestoridi E., et al. Evaluation of intestinal function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 62(5): 687–91. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001174>
6. Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S., Sharon G., Hyde E.R., McCue T., et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopment disorders. *Cell.* 2013; 155(7): 1451–63. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>
7. Ashwood P., Anthony A., Torrente F., Wakefield A.J. Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms: Mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10. *J. Clin. Immunol.* 2004; 24(6): 664–73. <https://doi.org/10.1007/s10875-004-6241-6>
8. Ashwood P., Wakefield A.J. Immune activation of peripheral blood and mucosal CD3+ lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms. *J. Neuroimmunol.* 2006; 173(1-2): 126–34. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.12.007>
9. Li Q., Han Y., Dy A.B.C., Hagerman R. The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Front. Cell. Neurosci.* 2017; 11: 120. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00120>
10. Ashwood P., Krakowiak P., Hertz-Picciotto I., Hansen R., Pesah I., Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25(1): 40–5. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.08.003>
11. Onore C., Careaga M., Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav. Immun.* 2012; 26(3): 383–392. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.007>
12. Doenys C. Gut microbiota, inflammation, and probiotics on neural development in autism spectrum disorder. *Neuroscience.* 2018; 374: 271–86. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.01.060>
13. Haba R., Shintani N., Onaka Y., Wang H., Takenaga R., Hayata A., et al. Lipopolysaccharide affects exploratory behaviors toward novel objects by impairing cognition and/or motivation in mice: Possible role of activation of the central amygdala. *Behav. Brain Res.* 2012; 228(2): 423–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.12.027>
14. Pan W., Yu C., Hsueh H., Kastin A.J. The role of cerebral vascular NF- κ B in LPS-induced inflammation: differential regulation of efflux transporter and transporting cytokine receptors. *Cell. Physiol. Biochem.* 2010; 25(6): 623–30. <https://doi.org/10.1159/000315081>
15. Emanuele E., Orsi P., Boso M., Brogna D., Brondino N., Barale F., et al. Low-grade endotoxemia in patients with severe au-

ОБЗОРЫ

- tism. *Neurosci. Lett.* 2010; 471(3): 162–5.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.01.033>
16. Marler S., Ferguson B.J., Lee E.B., Peters B., Williams K.C., McDonnell E., et al. Brief report: Whole blood serotonin levels and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 2016; 46(3): 1124–30.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.010>
 17. Israelyan N., Margolis K.G. Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. *Pharmacol. Res.* 2018; 132: 1–6.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.020>
 18. Mulder E.J., Anderson G.M., Kemperman R.F., Oosterloo-Duinkerken A., Minderaa R.B., Kema I.P. Urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid, serotonin and 6-sulphatoxymelatonin in normoserotonemic and hyperserotonemic autistic individuals. *Neuropsychobiology.* 2010; 61(1): 27–32.
<https://doi.org/10.1159/000258640>
 19. Golubeva A.V., Joyce S.A., Moloney G., Burokas A., Sherwin E., Arbolea S., et al. Microbiota-related changes in bile acid & tryptophan metabolism are associated with gastrointestinal dysfunction in a mouse model of autism. *EBioMedicine* 2017; 24: 166–78. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.020>
 20. Chugani D.C., Muzik O., Behen M., Rothenmel R., Janisse J.J., Lee J., et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann. Neurol.* 1999; 45(3): 287–95.
[https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199903\)45:3<287::aid-ana3>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199903)45:3<287::aid-ana3>3.0.co;2-9)
 21. De Theije C.G., Wu J., da Silva S.L., Kamphuis P.J., Garssen J., Korte S.M. Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 668(Suppl. 1): S70–80.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.013>
 22. Kraneveld A.D., Szklany K., de Theije C.G., Garssen J. Gut-to-brain axis in autism spectrum disorders: Central role for the microbiome. *Int. Rev. Neurobiol.* 2016; 131: 263–87.
<https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.09.001>
 23. Muller C.L., Anacker A.M.J., Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models. *Neuroscience.* 2016; 321: 24–41.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.010>
 24. Li G., Young K.D. Indole production by the tryptophanase TnaA in *Escherichia coli* is determined by the amount of exogenous tryptophan. *Microbiology.* 2013; 159(Pt. 2): 402–10.
<https://doi.org/10.1099/mic.0.064139-0>
 25. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018; 1693(Pt. B): 128–33. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>
 26. Олескин А.В., Эль-Регистан Г.И., Шендеров Б.А. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов. *Микробиология.* 2016; 85(1): 3–25. <https://doi.org/10.7868/S0026365616010080>
 27. MacFabe D.F. Enteric short-chain fatty acids: Microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: Implications in autism spectrum disorders. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015; 26: 28177. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.28177>
 28. Wang L., Christophersen C.T., Sorich M.J., Gerber J.P., Angley M.T., Conlon M.A. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57(8): 2096–102.
<https://doi.org/10.1007/s10620-012-2167-7>
 29. Persico A.M., Napolioni V. Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. *Neurotoxicol. Tertol.* 2013; 36: 82–90.
<https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.09.002>
 30. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012; 336(6086): 1262–7.
<https://doi.org/10.1126/science.1223813>
 31. Gabriele S., Sacco R., Cerullo S., Neri C., Urbani A., Tripi G., et al. Urinary p-cresol is elevated in young French children with autism spectrum disorder: A replication study. *Biomarkers.* 2014; 19(6): 463–70.
<https://doi.org/10.3109/1354750X.2014.936911>
 32. Yang Y., Tian J., Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sci.* 2018; 194: 111–9.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.027>
 33. DeCastro M., Nankova B.B., Shah P., Patel P., Mally P.V., Mishra R., et al. Short chain fatty acids regulate tyrosine hydroxylase gene expression through a cAMP-dependent signaling pathway. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2005; 142(1): 28–38.
<https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.09.002>
 34. Thomas R.H., Meeking M.M., Mephram J.R., Tichenoff L., Possmayer F., Liu S., 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.
<https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-153>
 35. Abdelli L.S., Samsam A., Naser S.A. Propionic acid induces gliosis and neuro-inflammation through modulation of PTEN/AKT pathway in autism spectrum disorder. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 8824. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45348-z>
 36. Hong J., Jia Y., Pan S., Jia L., Li H., Han Z., et al. Butyrate alleviates high fat diet-induced obesity through activation of adiponectin-mediated pathway and stimulation of mitochondrial function in the skeletal muscle of mice. *Oncotarget.* 2016; 7(35): 56071–82. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11267>
 37. Govindarajan N., Agis-Balboa R.C., Walter J., Sananbenesi F., Fischer A. Sodium butyrate improves memory function in an Alzheimer's disease mouse model when administered at an advanced stage of disease progression. *J. Alzheimers Dis.* 2011; 26(1): 187–97. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110080>
 38. Sun J., Wang F., Hong G., Pang M., Xu H., Li H., et al. Antidepressant-like effects of sodium butyrate and its possible mechanisms of action in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Neurosci. Lett.* 2016; 618: 159–66.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.03.003>
 39. Rose S., Bennuri S.C., Davis J.E., Wynne R., Slattery J.C., Tippett M., et al. Butyrate enhances mitochondrial function during oxidative stress in cell lines from boys with autism. *Transl. Psychiatry.* 2018; 8(1): 42. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0089-z>
 40. Kratsman N., Getselter D., Elliott E. Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/excitatory genes in the frontal cortex of an autism model. *Neuropharmacology.* 2016; 102: 136–45.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.11.003>
 41. Ming X., Stein T.P., Barnes V., Rhodes N., Guo L. Metabolic perturbation in autism spectrum disorders: A metabolomics study. *J. Proteome Res.* 2012; 11(12): 5856–62.
<https://doi.org/10.1021/pr300910n>
 42. Shimmura C., Suda S., Tsuchiya K.J., Hashimoto K., Ohno K., Matsuzaki H., et al. Alteration of plasma glutamate and glutamine levels in children with high-functioning autism. *PLoS One.* 2011; 6(10): e25340.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025340>
 43. Engevik M.A., Morra C.N., Röth D., Engevik K., Spinler J.K., Devaraj S., et al. Microbial metabolic capacity for intestinal folate production and modulation of host folate receptors. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 2305.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02305>
 44. Sun C., Zou M., Zhao D., Xia W., Wu L. Efficacy of folic acid supplementation in autistic children participating in structured teaching: an open-label trial. *Nutrients.* 2016; 8(6): 337.
<https://doi.org/10.3390/nu8060337>
 45. Belik J., Shifrin Y., Arning E., Bottiglieri T., Pan J., Daignault M.C., et al. Intestinal microbiota as a tetrahydrobiopterin exogenous source in hph-1 mice. *Sci. Rep.* 2017; 7: 39854.
<https://doi.org/10.1038/srep39854>

46. Frye R.E., Huffman L.C., Elliott G.R. Tetrahydrobiopterin as a novel therapeutic intervention for autism. *Neurotherapeutics*. 2010; 7(3): 241–9. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.05.004>
47. Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 6(5): 306–14. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.35>
48. Mayer E.A., Padua D., Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: Comorbidity or causative mechanisms? *Bioessays*. 2014; 36: 933–9. <https://doi.org/10.1002/bies.201400075>
49. Mangiola F., Ianiro G., Franceschi F., Fagioli S., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(1): 361–8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.361>
50. Олескин А.В., Шендеров Б.А., Роговский В.С. Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов. М.; 2019.
51. Onore C., Careaga M., Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav. Immun.* 2012; 26(3): 383–92. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.007>
52. Hughes H.K., Rose D., Ashwood P. The gut microbiota and dysbiosis in autism spectrum disorders. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2018; 18(11): 81. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0887-6>
53. Umbrello G., Esposito S. Microbiota and neurologic diseases: Potential effects of probiotics. *J. Transl. Med.* 2016; 14(1): 298. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1058-7>
1. Navarro F., Liu Y., Rhoads J.M. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(46): 10093–1102. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i46.10093>
2. Vuong H.E., Hsiao E.Y. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biol. Psychiatry*. 2017; 81(5): 411–23. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.024>
3. Walker S.J., Fortunato J., Gonzalez L.G., Krigsman A. Identification of unique gene expression profile in children with regressive autism spectrum disorder (ASD) and ileocolitis. *PLoS One*. 2013; 8(3): e58058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058058>
4. De Magistris L., Familiari V., Pascotto A., Sapone A., Frolli A., Iardino P., et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51(4): 418–24. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181dce4a5>
5. Kushak R.I., Buie T.M., Murray K.F., Newburg D.S., Chen C., Nestoridi E., et al. Evaluation of intestinal function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 62(5): 687–91. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001174>
6. Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S., Sharon G., Hyde E.R., McCue T., et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopment disorders. *Cell*. 2013; 155(7): 1451–63. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>
7. Ashwood P., Anthony A., Torrente F., Wakefield A.J. Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms: Mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10. *J. Clin. Immunol.* 2004; 24(6): 664–73. <https://doi.org/10.1007/s10875-004-6241-6>
8. Ashwood P., Wakefield A.J. Immune activation of peripheral blood and mucosal CD3+ lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms. *J. Neuroimmunol.* 2006; 173(1-2): 126–34. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.12.007>
9. Li Q., Han Y., Dy A.B.C., Hagerman R. The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Front. Cell. Neurosci.* 2017; 11: 120. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00120>
10. Ashwood P., Krakowiak P., Hertz-Picciotto I., Hansen R., Pes-sah I., Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25(1): 40–5. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.08.003>
11. Onore C., Careaga M., Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav. Immun.* 2012; 26(3): 383–92. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.007>
12. Doenys C. Gut microbiota, inflammation, and probiotics on neural development in autism spectrum disorder. *Neuroscience*. 2018; 374: 271–86. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.01.060>
13. Haba R., Shintani N., Onaka Y., Wang H., Takenaga R., Haya-ta A., et al. Lipopolysaccharide affects exploratory behaviors toward novel objects by impairing cognition and/or motivation in mice: Possible role of activation of the central amygdala. *Behav. Brain Res.* 2012; 228(2): 423–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.12.027>
14. Pan W., Yu C., Hsueh H., Kastin A.J. The role of cerebral vascular NFκB in LPS-induced inflammation: differential regulation of efflux transporter and transporting cytokine receptors. *Cell. Physiol. Biochem.* 2010; 25(6): 623–30. <https://doi.org/10.1159/000315081>
15. Emanuele E., Orsi P., Boso M., Broglia D., Brondino N., Barale F., et al. Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci. Lett.* 2010; 471(3): 162–5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.01.033>
16. Marler S., Ferguson B.J., Lee E.B., Peters B., Williams K.C., McDonnell E., et al. Brief report: Whole blood serotonin levels and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 2016; 46(3): 1124–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.010>
17. Israelyan N., Margolis K.G. Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. *Pharmacol. Res.* 2018; 132: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.020>
18. Mulder E.J., Anderson G.M., Kemperman R.F., Oosterloo-Duinkerken A., Minderaa R.B., Kema I.P. Urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid, serotonin and 6-sulphatoxymelatonin in normoserotonemic and hyperserotonemic autistic individuals. *Neuropsychobiology*. 2010; 61(1): 27–32. <https://doi.org/10.1159/000258640>
19. Golubeva A.V., Joyce S.A., Moloney G., Burokas A., Sherwin E., Arboleya S., et al. Microbiota-related changes in bile acid & tryptophan metabolism are associated with gastrointestinal dysfunction in a mouse model of autism. *EBioMedicine* 2017; 24: 166–78. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.020>
20. Chugani D.C., Muzik O., Behen M., Rothermel R., Janisse J.J., Lee J., et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann. Neurol.* 1999; 45(3): 287–95. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199903\)45:3<287::aid-ana3>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199903)45:3<287::aid-ana3>3.0.co;2-9)
21. De Theije C.G., Wu J., da Silva S.L., Kamphuis P.J., Garssen J., Korte S.M. Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 668(Suppl. 1): S70–80. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.013>
22. Kraneveld A.D., Szklany K., de Theije C.G., Garssen J. Gut-to-brain axis in autism spectrum disorders: Central role for the microbiome. *Int. Rev. Neurobiol.* 2016; 131: 263–87. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.09.001>
23. Muller C.L., Anacker A.M.J., Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to

ОБЗОРЫ

- animal models. *Neuroscience*. 2016; 321: 24–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.010>
24. Li G., Young K.D. Indole production by the tryptophanase TnaA in *Escherichia coli* is determined by the amount of exogenous tryptophan. *Microbiology*. 2013; 159(Pt. 2): 402–10. <https://doi.org/10.1099/mic.0.064139-0>
25. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018; 1693(Pt. B): 128–33. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>
26. Oleskin A.V., El'-Registan G.I., Shenderov B.A. Role of neuro-mediators in the functioning of the human microbiota: "business talks" among microorganisms and the microbiota-host dialogue. *Mikrobiologiya*. 2016; 85(1): 3–25. <https://doi.org/10.7868/S0026365616010080> (in Russian)
27. MacFabe D.F. Enteric short-chain fatty acids: Microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: Implications in autism spectrum disorders. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015; 26: 28177. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.28177>
28. Wang L., Christophersen C.T., Sorich M.J., Gerber J.P., Angley M.T., Conlon M.A. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57(8): 2096–102. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2167-7>
29. Persico A.M., Napolioni V. Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. *Neurotoxicol. Teratol.* 2013; 36: 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.09.002>
30. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012; 336(6086): 1262–7. <https://doi.org/10.1126/science.1223813>
31. Gabriele S., Sacco R., Cerullo S., Neri C., Urbani A., Tripi G., et al. Urinary p-cresol is elevated in young French children with autism spectrum disorder: A replication study. *Biomarkers*. 2014; 19(6): 463–70. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2014.936911>
32. Yang Y., Tian J., Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sci*. 2018; 194: 111–9. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.027>
33. DeCastro M., Nankova B.B., Shah P., Patel P., Mally P.V., Mishra R., et al. Short chain fatty acids regulate tyrosine hydroxylase gene expression through a cAMP-dependent signaling pathway. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2005; 142(1): 28–38. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.09.002>
34. Thomas R.H., Meeking M.M., Mephram J.R., Tichenoff L., Possmayer F., Liu S., 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. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-153>
35. Abdelli L.S., Samsam A., Naser S.A. Propionic acid induces gliosis and neuro-inflammation through modulation of PTEN/AKT pathway in autism spectrum disorder. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 8824. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45348-z>
36. Hong J., Jia Y., Pan S., Jia L., Li H., Han Z., et al. Butyrate alleviates high fat diet-induced obesity through activation of adiponectin-mediated pathway and stimulation of mitochondrial function in the skeletal muscle of mice. *Oncotarget*. 2016; 7(35): 56071–82. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11267>
37. Govindarajan N., Agis-Balboa R.C., Walter J., Sananbenesi F., Fischer A. Sodium butyrate improves memory function in an Alzheimer's disease mouse model when administered at an advanced stage of disease progression. *J. Alzheimers Dis.* 2011; 26(1): 187–97. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110080>
38. Sun J., Wang F., Hong G., Pang M., Xu H., Li H., et al. Antidepressant-like effects of sodium butyrate and its possible mechanisms of action in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Neurosci. Lett.* 2016; 618: 159–66. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.03.003>
39. Rose S., Bennuri S.C., Davis J.E., Wynne R., Slattery J.C., Tippet M., et al. Butyrate enhances mitochondrial function during oxidative stress in cell lines from boys with autism. *Transl. Psychiatry*. 2018; 8(1): 42. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0089-z>
40. Kratsman N., Getselter D., Elliott E. Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/excitatory genes in the frontal cortex of an autism model. *Neuropharmacology*. 2016; 102: 136–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.11.003>
41. Ming X., Stein T.P., Barnes V., Rhodes N., Guo L. Metabolic perturbation in autism spectrum disorders: A metabolomics study. *J. Proteome Res.* 2012; 11(12): 5856–62. <https://doi.org/10.1021/pr300910n>
42. Shimmura C., Suda S., Tsuchiya K.J., Hashimoto K., Ohno K., Matsuzaki H., et al. Alteration of plasma glutamate and glutamine levels in children with high-functioning autism. *PLoS One*. 2011; 6(10): e25340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025340>
43. Engevik M.A., Morra C.N., Röth D., Engevik K., Spinler J.K., Devaraj S., et al. Microbial metabolic capacity for intestinal folate production and modulation of host folate receptors. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 2305. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02305>
44. Sun C., Zou M., Zhao D., Xia W., Wu L. Efficacy of folic acid supplementation in autistic children participating in structured teaching: an open-label trial. *Nutrients*. 2016; 8(6): 337. <https://doi.org/10.3390/nu8060337>
45. Belik J., Shifrin Y., Arning E., Bottiglieri T., Pan J., Daigneault M.C., et al. Intestinal microbiota as a tetrahydrobiopterin exogenous source in hph-1 mice. *Sci. Rep.* 2017; 7: 39854. <https://doi.org/10.1038/srep39854>
46. Frye R.E., Huffman L.C., Elliott G.R. Tetrahydrobiopterin as a novel therapeutic intervention for autism. *Neurotherapeutics*. 2010; 7(3): 241–9. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.05.004>
47. Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 6(5): 306–14. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.35>
48. Mayer E.A., Padua D., Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: Comorbidity or causative mechanisms? *Bioessays*. 2014; 36: 933–9. <https://doi.org/10.1002/bies.201400075>
49. Mangiola F., Ianiro G., Franceschi F., Fagioli S., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(1): 361–8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.361>
50. Oleskin A.V., Shenderov B.A., Rogovskiy V.S. *Sociality of Microorganisms and Relationships in the Microbiota-Host System: The Role of Neurotransmitters [Sotsial'nost' mikroorganizmov i vzaimootnosheniya v sisteme mikrobiota-khozyain: rol' neyromediatorov]*. Moscow; 2019. (in Russian)
51. Onore C., Careaga M., Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav. Immun.* 2012; 26(3): 383–92. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.007>
52. Hughes H.K., Rose D., Ashwood P. The gut microbiota and dysbiosis in autism spectrum disorders. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2018; 18(11): 81. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0887-6>
53. Umbrello G., Esposito S. Microbiota and neurologic diseases: Potential effects of probiotics. *J. Transl. Med.* 2016; 14(1): 298. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1058-7>

Информация об авторах

Благонравова Анна Сергеевна — д.м.н., доц., проректор по научной работе, проф. каф. эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ПИМУ, Нижний Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1467-049X>

Жилыева Татьяна Владимировна — к.м.н., доц. каф. психиатрии ПИМУ, Нижний Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

Квашнина Дарья Валерьевна[✉] — к.м.н., старший преподаватель каф. эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ПИМУ, Нижний Новгород, Россия, darja_tsariova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9317-4816>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 09.07.2020;

принята к публикации 06.10.2020;

опубликована 25.02.2021.

Information about the authors

Anna S. Blagonravova — D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Vice-rector for research, prof., Department of epidemiology, microbiology and evidence-based medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1467-049X>

Tatyana V. Zhilyaeva — PhD. (Med.), Assoc. Prof., Department of psychiatry, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

Darya V. Kvashnina[✉] — PhD. (Med.), senior lecturer, Department of epidemiology, microbiology and evidence-based medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, darja_tsariova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9317-4816>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 09.07.2020;

accepted for publication 06.10.2020;

published 25.02.2021.