



Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 3. Потенциальные стратегии влияния на ось кишечник–мозг для коррекции симптомов расстройств аутистического спектра

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

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Третья часть обзора литературы, посвящённого роли нарушений кишечной микробиоты в патогенезе расстройств аутистического спектра (РАС), содержит анализ опубликованной литературы о возможных интервенционных подходах в отношении кишечной микробиоты при РАС и оценку эффективности различных типов вмешательств, которые изучались в эксперименте и клинической практике. Приведены имеющиеся к настоящему времени данные о возможности коррекции кишечной микробиоты при РАС с помощью диеты, приёма пре- и пробиотиков, антибиотикотерапии, а также об эффективности трансплантации кишечной микробиоты. Анализ опубликованных данных свидетельствует о том, что дальнейшая разработка подходов к коррекции дисбиоза кишечника при РАС может дать безопасные и, вероятно, эффективные в отношении поведенческих симптомов подходы, но это требует дальнейших рандомизированных контролируемых исследований для подтверждения эффективности и безопасности с позиции доказательной медицины, поскольку имеющиеся к настоящему времени исследования являются малочисленными и разрозненными, в связи с чем их можно считать предварительными.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, микробиота, пробиотики, пребиотики, антибиотики, диетотерапия, трансплантация кишечной микробиоты

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

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

Для цитирования: Благонравова А.С., Жилыева Т.В., Квашнина Д.В. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 3. Потенциальные стратегии влияния на ось кишечник–мозг для коррекции симптомов расстройств аутистического спектра. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2021;98(3):331–338. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-84>

Review article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-84>

Disturbances of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: new horizons in search for pathogenetic approaches to therapy. Part 3. Potential strategies of influence on gut-brain axis for correction of symptoms of autism spectrum disorders

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

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

© Коллектив авторов, 2021

Части 1 и 2 обзора опубликованы в предыдущих номерах журнала: Благонравова А.С., Жилыева 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 иммунологии*. 2021; 98(1): 65–72. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-62>; Благонравова А.С., Жилыева 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 иммунологии*. 2021; 98(2): 221–230. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-83>

Abstract

The third 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 possible interventional approaches for intestinal microbiota in ASD and the evaluation of the effectiveness of various types of interventions that have been studied in experiment and in clinical practice. Presented are available data on the possibility of correcting the intestinal microbiota in ASD with diet, taking pre- and probiotics, antibiotic therapy, as well as the effectiveness of transplantation of intestinal microbiota. An analysis of published data suggests that further development of approaches for correcting intestinal dysbiosis in ASD may provide safe and probably effective strategy for behavioral symptoms, but this requires further randomized controlled trials to confirm efficacy and safety from the perspective of evidence-based medicine, since available to date studies are small and scattered, and therefore they can only be considered preliminary.

Keywords: *autism spectrum disorders, microbiota, probiotics, prebiotics, antibiotics, diet therapy, transplantation of intestinal microbiota*

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 3. Potential strategies of influence on gut-brain axis for correction of symptoms of autism spectrum disorders. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2021;98(3):331–338. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-84>

Введение

Имеющиеся к настоящему времени данные говорят о возможной этиопатогенетической роли кишечного дисбиоза в развитии симптомов аутизма. Большое количество результатов исследований — как экспериментальных, так и клинических — подтверждают гипотезу о том, что кишечная микробиота может оказывать влияние на функционирование центральной нервной системы и, в частности, принимать участие в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра (РАС). Сведения о молекулярных механизмах, реализующих взаимосвязь между мозгом и кишечником (ось кишечник–мозг), позволяют предположить возможность влияния на поведенческие симптомы, в частности симптомы РАС, путем воздействия на качественный, количественный состав и функционирование кишечной микробиоты.

Полной определённости относительно того, что первично в патогенезе аутизма — генетические особенности, нарушения поведения, функционально-биохимические особенности работы мозга и организма в целом пациентов с аутизмом и, как следствие, изменение состава микробиоты, или же, наоборот, первично-патогенетическое влияние изменённой микробиоты на особенности функционирования организма хозяина, — не существует. Несмотря на это накоплено достаточно сведений о целесообразности разработки интервенционных подходов.

Данная, завершающая часть обзора литературы посвящена анализу имеющихся результатов исследований о возможных интервенционных подходах в отношении кишечной микробиоты при РАС и оценке эффективности различных типов вмешательств, которые изучались в эксперименте и клинической

практике. В ряде исследований был продемонстрирован потенциал таких интервенционных подходов, как диета, антибиотики, пробиотики, пребиотики и трансплантация кишечной микробиоты [1–5].

Пребиотики *per os*

Пребиотики представляют собой неперевариваемые соединения (например, инулин, олигосахариды), которые метаболизируются в кишечном тракте и поддерживают пролиферацию полезных кишечных бактерий, таких как лактобациллы и бифидобактерии [6]. Показано, что галактоолигосахариды оказывают бифидогенный эффект у аутичных и неаутичных детей [7] и могут влиять на нейроэндокринную реакцию на стресс и бдительность у здоровых добровольцев [8], что косвенно свидетельствует о возможности влияния с помощью пребиотиков на ось мозг–кишечник. Следует отметить, что рандомизированных контролируемых исследований применения пребиотиков при РАС не встречается, поэтому данное направление к настоящему времени можно считать практически не изученным.

Пробиотики *per os*

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах оказывают положительное влияние на состояние здоровья хозяина [9].

Гипотетически введение пробиотиков может благоприятно влиять на слизистую оболочку кишечника, защищать эпителиальный барьер за счёт выработки муцина и укрепления межклеточных соединений, увеличивать выработку пищеварительных ферментов и антиоксидантов и модулировать иммунный ответ [10].

Несколько доклинических исследований показали потенциальные положительные эффекты пробиотиков при лечении неврологических заболеваний [11–16], результаты их были подтверждены клиническими испытаниями, проведёнными на людях [17, 18]. Поскольку пробиотики могут снижать интенсивность воспаления в кишечнике и ослаблять гастроинтестинальные симптомы у детей с воспалительными заболеваниями кишечника [19–22], по аналогии была выдвинута гипотеза, что пробиотики могут уменьшать воспалительное состояние в кишечнике и уменьшать поведенческие симптомы у детей с РАС [23].

В экспериментальной модели РАС на животных, созданной Е.У. Hsiao и соавт. с помощью материнской иммуноактивации, было получено потомство с аутистическим поведением, гастроинтестинальными расстройствами и аномальной кишечной микробиотой [20]. При этом пероральное введение *Bacteroides fragilis* (1×10^9 КОЕ) потомству улучшило проницаемость кишечника, восстановило кишечную микробиоту и улучшило аутистическое поведение, что, согласно авторам, позволяет рассматривать пробиотики в качестве эффективного и безопасного подхода в коррекции симптомов РАС.

Интересно, что в эксперименте в раннем онтогенезе только *Bacteroidetes* spp., но никакие другие виды, снижали тревожность, стереотипии и нарушения коммуникативного поведения, что указывает на то, что пробиотическая терапия требует определённой специфичности [20]. Аналогично введение *Lactobacillus reuteri*, но не других видов пробиотиков, приводило к редукции социальных нарушений, но не повторяющихся форм поведения и тревожности, что также указывает на специфичность эффектов конкретных штаммов пробиотиков. Более того, применение *Lactobacillus reuteri* способствовало повышению уровня окситоцина, участвующего в мезолимбической дофаминовой системе «вознаграждения», которая, предположительно, страдает при РАС [24, 25]. Роль дефицита окситоцина при РАС в настоящее время подтверждена в ряде исследований [26].

В недавнем исследовании, проведённом на хомяках, в котором аутистическое поведение было индуцировано назначением пропионовой кислоты (ППК) и клиндамицина, изучали терапевтический эффект 3-недельного приема *per os* смеси штаммов *Bifidobacteria* и *Lactobacilli* (Protexin®). Клиндамицин и ППК усиливали глутаматную эксайтотоксичность в мозге у хомяков, вызывая истощение Mg^{2+} и ГАМК [27]. Предыдущие исследования с ППК на животных показали, что дефицит Mg^{2+} , приводящий к избытку Ca^{2+} и глутамата, может лежать в основе повторяющихся форм поведения и социальных нарушений [27]. Кроме того, в образцах фекалий хомяков, получавших клиндамицин и ППК,

обнаружены изменения в микробиоте кишечника, ассоциированные с появлением видов *Clostridium* spp. При этом введение пробиотика Protexin® способствовало сохранению баланса микробиома и предотвращало развитие эксайтотоксичности.

В когортном исследовании 22 детей (4–10 лет) с РАС введение *Lactobacillus acidophilus* 2 раза в день *per os* в течение 2 мес улучшило их способность к концентрации и выполнению инструкций. При этом не выявлено влияния на поведенческие или эмоциональные нарушения [28].

А. Tomova и соавт. исследовали фекальную микрофлору 10 детей с аутизмом методом ПЦР в режиме реального времени. Обилие *Desulfovibrio* spp. в фекалиях и гастроинтестинальные нарушения у пациентов сильно коррелировали с выраженностью аутистического поведения. При этом добавление им к пище «Children Dophilus» (3 штамма *Lactobacillus* spp., 2 штамма *Bifidobacterium* spp. и 1 штамм *Streptococcus* spp.) 3 раза в день в течение 4 мес нормализовало соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes*, снижало обилие *Desulfovibrio* spp., редуцировало уровень фактора некроза опухоли- α в фекалиях [29]. Однако клинической оценки после введения пробиотика не проводилось.

В 2 клинических случаях после введения пробиотика был показан регресс аутистических симптомов [30, 31], который, однако, сохранялся только до окончания терапии. Ежедневное введение мальчику с РАС и тяжёлыми когнитивными нарушениями смеси из 10 штаммов пробиотиков (VSL#3) приводило к снижению нейроповеденческих и гастроинтестинальных симптомов [31]. Согласно опросу лиц, осуществляющих уход, ежедневный прием Delpro®, смеси 5 пробиотических штаммов с иммуномодулятором Del-Immune V® (лизат *Lactobacillus rhamnosus* V) в течение 21 дня детьми с РАС может приводить к улучшениям в нескольких доменах (речь, социализация, коммуникабельность, когнитивные и поведенческие симптомы). Оценка проводилась с помощью «Autism Treatment Evaluation Checklist» (АТЕС) [32]. Однако это не рандомизированное клиническое исследование, и поэтому результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Недавнее исследование включало 30 пациентов с РАС (5–9 лет), которым в течение 3 мес давали добавку, содержащую *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacteria longum*. Общие баллы, измеренные с помощью АТЕС, значительно снизились после приема пробиотиков ($p = 0,0001$), также отмечалось значимое снижение тяжести аутистических симптомов в категориях АТЕС речь/язык/общение ($p < 0,0001$) [33].

В рандомизированном клиническом исследовании с использованием пробиотиков приняли участие 75 новорождённых, после чего они наблю-

дались в течение 13 лет. В течение первых 6 мес жизни 40 детям давали *Lactobacillus rhamnosus* GG, другим участникам — плацебо. В возрасте 13 лет у 6 из 35 пациентов в группе плацебо были диагностированы синдром Аспергера или синдром дефицита внимания с гиперактивностью, при этом ни у одного из участников в группе пробиотиков эти состояния не обнаружены ($p = 0,008$). Высказано предположение, что введение *Lactobacillus* spp. в раннем возрасте может снизить риск дальнейшего развития синдрома Аспергера или синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Тем не менее выборка исследования очень малочисленна, требуются подтверждающие исследования. Кроме того, введение пробиотиков может действовать независимо от изменений кишечной микробиоты [34].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 62 детям с РАС в возрасте 3–16 лет давали *Lactobacillus plantarum* (штамм WCFS1) (суточная доза $4,5 \times 10^{10}$ КОЕ) в течение 3 нед. Дети были разделены на две группы: одни получали плацебо в течение первых 3 нед, а пробиотик в течение последующих 3 нед, вторые — наоборот. Воздействие на поведение и эмоции обоих режимов кормления (пробиотик и плацебо) оценивали с помощью стандартизированного психометрического инструмента «Development Behaviour Checklist». Различий между двумя группами не выявлено. При этом поведенческие и эмоциональные проблемы были значительно более выражены ($p < 0,05$) в начале исследования по сравнению с периодами приёма и пробиотика, и плацебо [35]. Это свидетельствует о значимом эффекте плацебо в исследованиях подобного типа, что усложняет понимание проблемы и говорит о необходимости дальнейших тщательно спланированных исследований.

Другие исследования показали, что пробиотики не могут нормализовать микробиоту и что следует изучать другие подходы (например, генно-инженерные бактерии) [36].

Таким образом, в исследованиях пробиотиков к настоящему времени получены неоднозначные клинические результаты, их недостатками были минимальный анализ микробиоты и отсутствие длительного последующего наблюдения [35]. Можно заключить, что возможное положительное влияние пробиотиков на нейроповеденческие симптомы у детей с РАС все еще остаётся спорным. Основными ограничениями упомянутых выше клинических испытаний являются отсутствие гомогенности групп испытуемых (по возрасту, наличию/отсутствию гастроинтестинальных симптомов, методам лечения и пищевым привычкам), небольшие размеры выборок, различные продолжительность и количество вводимых пробиотиков, а также различные шкалы, использовавшиеся для оценки симпто-

мов аутизма, либо вообще отсутствие клинической психопатологической оценки испытуемых. Мета-анализов и систематических обзоров по данной теме не встречается, что, очевидно, связано с большой разнородностью проведённых малочисленных исследований.

Трансплантация кишечной микробиоты

В отличие от пробиотиков, которые содержат лишь несколько видов бактерий из молочных культур, трансплантат фекальной микробиоты (ТФМ) содержит около тысячи видов бактерий, обитающих в кишечнике.

Трансплантация фекальной микробиоты и микробиота-трансферная терапия (МТТ) — модифицированный протокол ТФМ — недавно привлекли интерес исследователей из-за их эффективности при лечении рецидивирующих инфекций *Clostridium difficile* [37] и их многообещающей роли в лечении воспалительных заболеваний кишечника [38].

ТФМ заключается в переносе микробиоты фекалий от здоровых добровольцев пациентам с дисбактериозом кишечника, что может облегчить желудочно-кишечные и нейроповеденческие симптомы у детей с РАС за счёт восстановления баланса физиологической кишечной микробиоты [39]. Данный метод, по-видимому, является альтернативным и многообещающим новым подходом к лечению дисбактериоза кишечника при РАС. В открытом клиническом исследовании D.W. Kang и соавт. разработали модифицированный протокол ТФМ, который включал 14 дней перорального лечения ванкомицином с последующим 12–24-часовым очищением кишечника (запрет приёма пищи) и затем пероральным или ректальным введением стандартизированной микробиоты кишечника человека в течение 7–8 нед, сначала в высокой дозе орально или ректально с последующими ежедневными поддерживающими пероральными дозами и супрессией желудочной кислотности в течение 7–8 нед [17]. В исследование были включены 18 детей с РАС и гастроинтестинальными симптомами. В течение 18 нед мониторировали клинический ответ и кишечную микробиоту. Исследователи наблюдали улучшение поведенческих симптомов РАС, которое сохранялось в течение 8 нед после окончания лечения, и хорошую переносимость у пациентов (7–16 лет). Все 18 участников были повторно оценены через 2 года после прекращения лечения, у них наблюдались значительные улучшения как гастроинтестинальных, так и поведенческих симптомов по сравнению с исходными показателями. Улучшения со стороны желудочно-кишечного тракта в основном сохранялись после окончания лечения, а симптомы аутизма значительно улучшались даже после окончания лечения. Изменения в микробиоте кишечника сохранялись в течение 2 лет, в том числе

в отношении общего разнообразия сообществ и относительной численности *Bifidobacteria* и *Prevotella* [40]. Для подтверждения этих многообещающих результатов необходимы рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования с большим объемом выборок.

Других клинических исследований на людях, посвящённых изучению ТФМ при аутизме, в базах данных не обнаружено. Однако серьёзным препятствием для дальнейшего развития данного направления является запрет ТФМ в связи с сообщениями о серьёзных нежелательных явлениях, в том числе летальных исходах, связанных с переносом донорских антибиотикорезистентных штаммов патогенных микроорганизмов.

Применение антибиотиков

Применение антибиотиков при РАС является спорным. Дети с РАС чаще страдают от инфекций среднего уха и поэтому чаще подвергаются лечению антибиотиками, чем дети без РАС [2, 41]. Использование антибиотиков при беременности может быть фактором риска аутизма [17]. В исследовании с использованием пироксифенирования здоровые люди подвергались воздействию ципрофлоксацина, и их микробиота оценивалась до и после лечения. Было обнаружено, что ципрофлоксацин снижает разнообразие бактерий [42]. Состав микробиоты в значительной степени вернулся к прежнему («доантибиотическому») состоянию через 4 нед; однако несколько видов не вернулись к исходной численности в течение 6 мес [42]. Очевидно, что антибиотики могут оказывать существенное влияние на состав кишечной микробиоты и, следовательно, могут быть «вмешивающимся» фактором в исследованиях по оценке кишечной микробиоты при РАС.

Тем не менее клиническое исследование 10 детей с РАС продемонстрировало улучшение аутистического поведения у 8 участников исследования после короткого перорального курса ванкомицина [43]. Однако улучшение поведенческих симптомов на фоне лечения ванкомицином было лишь временным. Положительные результаты объясняются авторами возможностью подавления ванкомицином патогенной микробиоты (кловидий), способных продуцировать токсины, потенциально задействованные в патогенезе аутизма. А нестойкий эффект, согласно авторам, связан с устойчивостью спор кловидий к ванкомицину, которые по окончании курса лечения в условиях снижения колонизационной резистентности кишечника прорастали в вегетативную форму. Возможно, широкое практическое применение таких агрессивных подходов при РАС, как антибиотикотерапия, может быть оправдано лабораторным подтверждением кишечного дисбиоза соответствующего типа (с преобладанием кловидий), наличия повышен-

ного синтеза соответствующих кловидиальных метаболитов с нейротоксическими свойствами и их влияния на поведенческие симптомы, однако в настоящее время это не представляется возможным в рутинной практике.

Диетотерапия

Несмотря на то что диета является важным вмешивающимся фактором, степень влияния диеты на микробный состав в популяции с РАС остается неясной.

К. Berding и соавт. исследовали зависимость состава микробиоты от пищевого поведения, потребления питательных веществ и типов пищи, а также от рациона питания [44]. Они обнаружили, что пищевые волокна отрицательно коррелируют с обилием *Clostridiales*. Численность *Faecalibacterium* положительно коррелировала с жареной пищей и отрицательно — с фруктами. Они также определили, что 2 различных режима питания были связаны с уникальными микробными профилями у детей с РАС [44]. Аналогично в исследовании, проведенном J. Plaza-Diaz и соавт., у детей с РАС также наблюдались отличительные особенности питания, коррелирующие с микробным составом кишечника [45].

В нескольких исследованиях было показано, что «западная» диета (с высоким содержанием животного белка и жиров и низким содержанием клетчатки) приводит к заметному уменьшению количества полезных бактерий — таких видов, как *Bifidobacterium* и *Eubacterium* [46]. Напротив, «средиземноморская» диета, которая высоко ценится как сбалансированная и положительно влияющая на воспалительный и липидный профиль, ассоциирована с увеличением *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Prevotella* и снижением *Clostridium* [46]. Более того, показано, что изменения диеты могут вызывать серьёзные сдвиги в микробиоте уже в течение 24 ч [47]. Для прояснения взаимоотношения между диетой, кишечными бактериями и аутизмом в дальнейших исследованиях должен быть тщательно спланирован дизайн (включение валидизированных и объективных дневников питания, подробный пищевой анамнез и т.д.) [48]. Кроме того, необходимы локальные исследования в отдельных регионах мира, т.к. естественный отбор в течение длительного времени способствовал отбору генетических вариантов, оптимально соответствующих местному традиционному характеру питания.

Несмотря на то что данные о влиянии диеты на симптомы аутизма остаются весьма ограниченными и требуются дальнейшие исследования, последние обзоры литературы по этой теме констатируют, что диета наряду с назначением пробиотиков является наиболее многообещающим подходом из всех изученных в отношении коррекции микробиома при РАС в связи с наименьшим количеством огра-

ничений для практического применения и побочных эффектов [49].

Применение метабитиков

Согласно определению профессора Б.А. Шендерова, метабитики — это структурные компоненты пробиотических и микроорганизмов, и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул с определённой (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфичные для организма хозяина физиологические функции, метаболические, эпигенетические, информационные, регуляторные, транспортные, иммунные, нейрогормональные, и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью симбиотической (индигенной) микробиоты организма-хозяина [50, 51].

Метабитики можно рассматривать в качестве средства нового поколения управления микрофлорой толстой кишки как экосистемой и метаболическим органом. Способность активных метаболитов проявлять антибактериальные свойства в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (а также модулировать энергетический, информационный обмен, оказывать эпигеномное модулирующее действие, иммуномодуляторные эффекты и пр.), не влияя при этом на полезную микрофлору кишечника, может быть использована при коррекции нарушений микробиоты при различных патологических состояниях, в том числе РАС.

Заключение

Таким образом, из всех терапевтических подходов с позиции опосредованного влияния на нейроповеденческие симптомы РАС через кишечную микробиоту были относительно слабо изучены только пробиотики. Клинические испытания с ТФМ показали многообещающие результаты, но они крайне малочисленны. По сути, имеется сообщение только об одном исследовании при РАС, при этом слабо изучены безопасность и переносимость этого типа вмешательств.

Поскольку микробиота кишечника имеет многофакторное влияние на развитие поведенческих симптомов, опосредованное целым рядом механизмов — вероятно, независимых, но при этом дублирующих друг друга, — коррекцию кишечной микробиоты гипотетически оптимально проводить комплексно, с учётом состава, качественного и количественного разнообразия нормальной микробиоты и её множественных отличий от микробиоты при аутизме. При этом важным представляется не только донация здоровой микробиоты, но и подавление потенциально патогенной микрофлоры средствами с уже доказанной эффективностью при аутизме — в частности, для этих целей можно использовать ванкомицин, способный подавлять клостридиальную инфекцию.

Поскольку имеется много данных о роли метаболитов нарушенной микробиоты в качестве патогенов при РАС [52], представляется целесообразным поиск избирательных «хелаторов» в отношении бактериальных токсинов, например пропионатов, что до настоящего времени не изучалось даже в доклинических исследованиях. Кроме того, дефицит синтезируемых полезными бактериями кишечника биологически активных веществ (витаминов, отдельных аминокислот) может быть компенсирован приёмом их извне, что до сих пор не изучалось с точки зрения компенсации последствий дисбиоза при РАС и может стать многообещающим направлением исследований в рамках концепции метабитиков [50, 51].

Таким образом, разработка подходов к коррекции кишечного дисбиоза для воздействия на нейроповеденческие симптомы РАС находится на самом начальном этапе своего развития, является многообещающей темой, но требующей комплексного междисциплинарного подхода в изучении и тщательного планирования дизайна исследований с учётом принципов доказательной медицины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Brandt L.J., Aroniadis O.C., Mellow M., Kanatzar A., Kelly C., Park T., et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107(7): 1079–87. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.60>
- Moayyedi P., Quigley E.M.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(9): 1367–74. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.195>
- Prantera C., Lochs H., Grimaldi M., Danese S., Scribano M.L., Gionchetti P., et al. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012; 142(3): 473–81. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.11.032>
- Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L., Jiang Z., Stains J., Ebrat B., et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013; 144(7): 1394–401. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043>
- Youngster I., Sauk J., Pindar C., Wilson R.G., Kaplan J.L., Smith M.B., et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58(11): 1515–22. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu135>
- Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.I., Corella D., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(25): e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
- Toribio-Mateas M. Harnessing the power of microbiome assessment tools as part of neuroprotective nutrition and lifestyle medicine interventions. *Microorganisms.* 2018; 6(2): 35. <https://doi.org/10.3390/microorganisms6020035>
- Guasch-Ferre M., Hu F.B., Ruiz-Canela M., Bulló M., Toledo E., Wang D.D., et al. Plasma metabolites from choline pathway and risk of cardiovascular disease in the PREDIMED

- (prevention with Mediterranean diet) study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6(11): e006524.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006524>
9. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 11(8): 506–14.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
 10. Doenys C. Dietary interventions for autism spectrum disorder: New perspectives from the gut-brain axis. *Physiol. Behav.* 2018; 194: 577–82.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.07.014>
 11. Campbell-McBride N. Gut and psychology syndrome. *J. Orthomol. Med.* 2008; 23(2): 90–4.
 12. De Filippis F., Pellegrini N., Vannini L., Jeffery I.B., La Storia A., Laghi L., et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016; 65(11): 1812–21.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>
 13. Mari-Bauset S., Zazpe I., Mari-Sanchis A., Llopis-González A., Morales-Suárez-Varela M. Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: A systematic review. *J. Child Neurol.* 2014; 29(12): 1718–27.
<https://doi.org/10.1177/0883073814531330>
 14. Reichelt K.L., Knivsberg A.M. The possibility and probability of a gut-to-brain connection in autism. *Ann. Clin. Psychiatry.* 2009; 21(4): 205–11.
 15. Reichelt K.L., Tveiten D., Knivsberg A.M., Brønstad G. Peptides' role in autism with emphasis on exorphins. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2012; 23: 18958.
<https://doi.org/10.3402/mehd.v23i0.18958>
 16. Sanctuary M.R., Kain J.N., Angkustsiri K., German J.B. Dietary considerations in autism spectrum disorders: the potential role of protein digestion and microbial putrefaction in the gut-brain axis. *Front. Nutr.* 2018; 5: 40.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00040>
 17. Kang D.W., Adams J.B., Gregory A.C., Borody T., Chittick L., Fasano A., et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. *Microbiome.* 2017; 5(1): 10.
<https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>
 18. Whiteley P., Haracopos D., Knivsberg A.M., Reichelt K.L., Parlar S., Jacobsen J., et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr. Neurosci.* 2010; 13(2): 87–100.
<https://doi.org/10.1179/147683010X12611460763922>
 19. Giannetti E., Staiano A. Probiotics for irritable bowel syndrome: clinical data in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 63(Suppl. 1): S25–6.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001220>
 20. 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>
 21. Liu F., Li J., Wu F., Zheng H., Peng Q., Zhou H. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: A systematic review. *Transl. Psychiatry.* 2019; 9(1): 43.
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0389-6>
 22. Zhang Y., Li L., Guo C., Mu D., Feng B., Zuo X., et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: A meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16(1): 62.
<https://doi.org/10.1186/s12876-016-0470-z>
 23. Navarro F., Liu Y., Rhoads J.M. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(46): 10093–102.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i46.10093>
 24. Buffington S.A., Di Prisco G.V., Auchtung T.A., Ajami N.J., Petrosino J.F., Costa-Mattioli M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell.* 2016; 165(7): 1762–75.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.001>
 25. Donaldson Z.R., Young L.J. Oxytocin, vasopressin and the neurogenetics of sociality. *Science.* 2008; 322(5903): 900–4.
<https://doi.org/10.1126/science.1158668>
 26. Fetissov S.O., Averina O.V., Danilenko V.N. Neuropeptides in the microbiota-brain axis and feeding behavior in autism spectrum disorder. *Nutrition.* 2018; 61: 43–8.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.030>
 27. El-Ansary A., Bacha A.B., Bjørklund G., Al-Orf N., Bhat R.S., Moubayed N., et al. Probiotic treatment reduces the autistic-like excitation/inhibition imbalance in juvenile hamsters induced by orally administered propionic acid and clindamycin. *Metab. Brain Dis.* 2018; 33(4): 1155–64.
<https://doi.org/10.1007/s11011-018-0212-8>
 28. Kaluzna-Czaplinska J., Blaszczyk S. The level of arabinol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition.* 2012; 28(2): 124–6.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.08.002>
 29. Tomova A., Husarova V., Lakatosova S., Bakos J., Vlkova B., Babinska K., et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol. Behav.* 2015; 138: 179–87.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.033>
 30. Blades M. Autism: an interesting dietary case history. *Nutr. Food Sci.* 2000; 30(3): 137–9.
<https://doi.org/10.1108/00346650010319741>
 31. Grossi E., Melli S., Dunca D., Terruzzi V. Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics. *SAGE Open Med. Case Rep.* 2016; 4: 2050313X16666231.
<https://doi.org/10.1177/2050313X16666231>
 32. West R., Roberts E., Sichel L.S., Sichel J. Improvements in gastrointestinal symptoms among children with autism spectrum disorder receiving the Delpo® probiotic and immunomodulatory formulation. *J. Prob. Health.* 2013; 1(1): 1–6.
<https://doi.org/10.4172/2329-8901.1000102>
 33. Shaaban S.Y., El Gendy Y.G., Mehanna N.S., El-Senousy W.M., El-Feki H.S.A., Saad K., et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr. Neurosci.* 2017; 21(9): 676–81.
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1347746>
 34. Pärtty A., Kalliomäki M., Wacklin P., Salminen S., Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: A randomized trial. *Pediatr. Res.* 2015; 77(6): 823–8.
<https://doi.org/10.1038/pr.2015.51>
 35. Parracho H.M., Gibson G.R., Knott F., Bosscher D., Kleerebezem M., McCartney A.L. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *Int. J. Probiot. Prebiot.* 2010; 5(2): 69.
<https://doi.org/10.1186/s40168-018-0523-3>
 36. Belizário J.E., Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front. Microbiol.* 2015; 6: 050.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050>
 37. 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. <https://doi.org/10.1179/1476830512Y.0000000003>
 38. Ruskin D.N., Svedova J., Cote J.L., Sandau U., Rho, J.M., Kawamura M., et al. Ketogenic diet improves core symptoms of autism in BTBR mice. *PLoS ONE.* 2013; 8(6): e65021.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065021>

39. Castro K., Faccioli L.S., Baronio D., Gottfried C., Perry I.S., dos Santos Riesgo R. Effect of a ketogenic diet on autism spectrum disorder: A systematic review. *Res. Autism Spectr. Disord.* 2015; 20: 31–8. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2015.1133029>
40. Kang D., Adams J.B., Coleman D., Pollard E.L., Maldonado J., McDonough-Means S., et al. Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 5821. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0>
41. Bagdasarian N., Rao K., Malani P.N. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults a systematic review. *JAMA.* 2015; 313(4): 398–408. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17103>
42. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008; 6(11): e280. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>
43. Parracho H.M.R.T., Bingham M.O., Gibson G.R., McCartney A.L. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J. Med. Microbiol.* 2005; 54(Pt. 10): 987–91. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46101-0>
44. Berding K., Donovan S.M. Diet can impact microbiota composition in children with autism spectrum disorder. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 515. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00515>
45. Plaza-Diaz J., Gomez-Fernandez A., Chueca N., Torre-Aguilar M.J., Gil A., Perez-Navero J.L., et al. Autism spectrum disorder (ASD) with and without mental regression is associated with changes in the fecal microbiota. *Nutrients.* 2019; 11(2): 337. <https://doi.org/10.3390/nu11020337>
46. Singh R.K., Chang H.W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K., et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.* 2017; 15(1): 73. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
47. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014; 505(7484): 559–63. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
48. Sivamaruthi B.S., Suganthy N., Kesika P., Chaiyasut C. The role of microbiome, dietary supplements, and probiotics in autism spectrum disorder. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(8): 2647. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082647>
49. Johnson D., Letchumanan V., Thurairajasingam S., Lee L.H. A revolutionizing approach to autism spectrum disorder using the microbiome. *Nutrients.* 2020; 12(7): 1983. <https://doi.org/10.3390/nu12071983>
50. Shenderov B.A., Sinita A.V., Zakharchenko M.M., Lang C. *Metabiotics: Present State, Challenges and Perspectives.* Cham, Switzerland: Springer Nature; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-34167-1>
51. Shenderov B.A., Tkachenko E.I., Lazebnik L.B., Ardatskaya M.D., Sinita A.V., Zakharchenko M.M. Metabiotics-novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. *Exp. Clin. Gastroenterol.* 2018; 151(3): 83–92.
52. Roussin L., Prince N., Perez-Pardo P., Kraneveld A.D., Rabot S., Naudon L. Role of the gut microbiota in the pathophysiology of autism spectrum disorder: clinical and preclinical evidence. *Microorganisms.* 2020; 8(9): 1369. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091369>

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>

Жильева 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, daria_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 27.08.2020;
принята к публикации 20.10.2020;
опубликована 25.05.2021.

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

Darya V. Kvashnina — Cand. Sci. (Med.), senior lecturer, Department of epidemiology, microbiology and evidence-based medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, daria_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 27.08.2020;
accepted for publication 20.10.2020;
published 25.05.2021.