

## ОБЗОРЫ

Научный обзор  
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-62>



# Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 1. Особенности кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра

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

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

### Аннотация

Первая часть обзора литературы, посвященного роли нарушений кишечной микробиоты в патогенезе расстройств аутистического спектра (РАС), включает последние опубликованные данные об особенностях количественного и качественного состава кишечной микробиоты у пациентов с аутизмом. Показано, что при РАС обнаружено избыточное присутствие *Clostridium* spp., представлены данные, свидетельствующие о возможном участии этих бактерий в развитии симптомов аутизма. Приведены противоречивые результаты исследований об увеличении численности ряда других патогенных бактерий и, наоборот, снижении количества бактерий, необходимых для поддержания нормального функционирования кишечника и организма хозяина в целом. Сообщается о возможной роли *Candida albicans* при РАС, требующей дальнейшего изучения. Обсуждаются возможные причины противоречий в результатах исследований, посвященных данной теме.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра, микробиота, клостридии, дисбиоз

**Финансирование.** 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).

**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 1. Особенности кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(1): 65–72. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-62>

Review article  
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-62>

## Dysbiosis of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: new horizons in search for pathogenetic approaches to therapy. Part 1. Features of intestinal microbiota in autism spectrum disorders

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

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

### Abstract

The first part of the literature review on the role of intestinal microbiota dysbiosis in the pathogenesis of autism spectrum disorders (ASD) includes recent data published in the literature on the features of the quantitative

and qualitative composition of the intestinal microbiota in patients with autism. It was shown that an excessive presence of *Clostridium* was detected in ASD, and evidence was presented showing the possible participation of these bacteria in the development of autism symptoms. Contradictory research results on an increase in a number of other pathogenic bacteria and, conversely, a decrease in the number of bacteria necessary to maintain the normal functioning of the intestine and the host organism as a whole are presented. The possible role of *Candida albicans* in ASD, requiring further study, is reported. Possible causes of contradictions in the results of studies on this topic are discussed.

**Keywords:** *autism spectrum disorders, microbiota, clostridia, dysbiosis*

**Financing.** 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).

**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 1. Features of intestinal microbiota in autism spectrum disorders. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021;98(1):65–72. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-62>

## Введение

Несмотря на большую распространенность и увеличение заболеваемости расстройствами аутистического спектра (РАС), не существует официально одобренных методов лечения ключевых симптомов аутизма, что, вероятно, связано с дефицитом сведений об этиологии и патогенезе этой весьма гетерогенной группы расстройств. При этом в последние десятилетия в большом количестве исследований выявлена ассоциация между дисбиозом кишечника и поведенческими симптомами у пациентов с РАС и другими нейропсихическими расстройствами.

Значительная доля детей и взрослых с аутизмом испытывают гастроинтестинальные (ГИ) проблемы (запор, диарея, хроническая абдоминальная боль и др.), сопутствующие психопатологическим симптомам [1] и коррелирующие с тяжестью РАС [2]. В.О. McElhanon и соавт. в результате проведенного метаанализа сделали вывод о трехкратном статистически значимом увеличении риска ГИ-симптомов у детей с РАС по сравнению со здоровыми детьми [1]. Согласно другим исследованиям, около 40% пациентов с РАС имеют ГИ-жалобы [3].

Гипотетически нарушения микробиоценоза кишечника, ассоциированные с ГИ-проблемами, у детей с генетической предрасположенностью к РАС могут усиливать проявления аутистического фенотипа или тяжесть поведенческих симптомов [4]. Согласно ряду исследований, у детей с сочетанием РАС и ГИ-расстройств отмечаются более тяжелые тревога, раздражительность и социальная изоляция по сравнению с детьми с РАС без ГИ-расстройств [5]. В исследовании CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) частота ГИ-нарушений была ассоциирована с более выраженным аутистическим поведением, измеренным с помощью Aberrant Behaviour Checklist. С другой стороны, тяжесть аутизма, измеренная с помощью Autism Treatment Evaluation Checklist (АТЕС), коррелировала с индексом более тяжелых ГИ-нарушений [1]. Таким образом, тяжесть поведенческих

симптомов ассоциирована с риском возникновения ГИ-проблем и наоборот [6], но причинно-следственная связь в исследованиях такого типа остается не изученной.

ГИ-симптомы могут быть частично связаны с дисбиозом микробиоты кишечника (МК) [7]. При этом нельзя исключить, что МК оказывает влияние как на функционирование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и на нейробиологическое состояние (собственно симптомы аутизма) за счет нескольких механизмов, в частности продуцируемых микроорганизмами метаболитов, модулирующих работу центральной нервной системы [8]. Гипотеза о роли МК в патогенезе аутизма поддерживается исследованиями, в которых показано, что манифестация аутизма часто сопровождается ГИ-жалобами и ей предшествует использование антибиотиков: многие дети с РАС часто проходят антибиотикотерапию в течение первых 3 лет жизни, что, предположительно, дестабилизирует их МК и открывает возможности для конкурентных потенциальных патогенов вносить вклад в тяжесть РАС [9, 10]. Кроме того, показано, что пероральный прием ванкомицина приводит к улучшению симптомов [11].

Ряд исследователей сфокусировались на изменениях в МК как на факторе риска для индивидумов, генетически предрасположенных к РАС; считается, что эти изменения в МК повышают риск развития РАС, влияя на иммунную систему и обмен веществ [12].

Данный обзор литературы, включающий три сообщения, посвящен оценке современного состояния исследований о роли МК в этиологии и патогенезе РАС, а первая его часть — анализу опубликованных данных об особенностях состава МК у пациентов с РАС. Кишечный микробиом детей с аутизмом отличается от такового у нейротипичных сиблингов и здоровых детей. Кроме того, различия выявлены между собственно аутизмом и другими РАС, которые не соответствуют полным диагностическим критериям аутизма (первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений) [13].

Согласно первым исследованиям, МК при РАС характеризуется увеличенным количеством микрофлоры и сниженным микробным разнообразием; авторы предполагали, что комбинация этих факторов может привести к чрезмерному росту патогенных бактерий, способствуя выраженности симптомов аутизма [14]. Однако в дальнейших исследованиях получены не столь однозначные результаты.

При сравнении микробного разнообразия МК детей с РАС и здорового контроля в ряде исследований сообщают о его повышении при РАС [15, 16], в других — о снижении микробного разнообразия в кишечнике при аутизме [17, 18]. Наконец, согласно другим исследованиям, значимых различий в разнообразии кишечной микрофлоры между пациентами с РАС и здоровым контролем не отмечается [19, 20].

Обнаружено, что у детей с РАС и их сиблингов по сравнению со здоровыми детьми более распространены микроорганизмы родов *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Caloramator*, *Alistipes*, *Sarcina*, *Akkermansia*, семейств *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae* [12, 15, 21].

### Клостридии

Согласно данным F. Mangiola и соавт., качественный состав образцов фекалий у детей с аутизмом характеризуется большим количеством *Clostridium spp.* (в 10 раз больше, чем у здорового контроля) [22]. В серии случаев, описанной S.M. Finegold и соавт., проведен сравнительный анализ МК у 13 детей с аутизмом и таковой у 9 детей без заболевания: у детей с аутизмом выявлены большие численность и разнообразие видов клостридий, чем в контроле [23]. Повышенный уровень клостридий был также обнаружен у пациентов с РАС в нескольких исследованиях с использованием методов *16S rRNA* пиросеквенирования [3, 24–27] и ПЦР в режиме реального времени: уровень 3 кластеров клостридий (I, XI и XIVab) и одного специфического вида клостридий (*Clostridium boltea*) был статистически значимо выше при РАС [28].

Дальнейшие исследования с использованием ПЦР в режиме реального времени также сообщают о повышении уровня клостридий кластера I при РАС [29]. При использовании флюоресцентной *in situ* гибридизации обнаружено увеличение уровня *Clostridium histolyticum* в фекалиях пациентов с РАС по сравнению со здоровым контролем, при этом здоровые сиблинги детей с РАС также имели более высокие уровни *Clostridium histolyticum*, чем здоровый контроль [30].

Обилие *Clostridium perfringens* в фекалиях у детей с аутизмом также было подтверждено несколькими исследованиями [25, 28, 30]. В исследовании F. Strati и соавт. показано, что ГИ-проблемы у детей с РАС ассоциированы с высоким

содержанием клостридий [31]. В.L. Williams и соавт. обнаружили, что увеличение уровня бактерий порядка *Clostridiales* в значительной степени объясняется увеличением количества микроорганизмов из семейств, входящих в данный порядок: *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* [32]. Согласно исследованию D.R. Rose и соавт., уровни *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* увеличены у детей с РАС с ГИ-симптомами по сравнению с детьми контрольной группы с похожими симптомами [5]. J. Pulikkan и соавт. также в их работе отмечают повышение содержания бактерий семейства *Ruminococcaceae* [19], в то время как S. Liu и соавт. обнаружили, что уровень *Ruminococcaceae* при РАС значимо снижен [33].

Возможная роль *Clostridium spp.* в этиопатогенезе аутизма была впервые предложена в 1998 г. Ellen Bolte, матерью ребенка с регрессивным аутизмом, которая отметила начало поведенческих изменений после повторных курсов антибиотиков и последовавшей за этим хронической диареи [34, 35]. Наблюдая аналогичные случаи, она в общих чертах обрисовала возможность подострой хронической клостридиальной кишечной инфекции, которая может лежать в основе патогенеза аутизма у отдельных пациентов [34].

В пользу гипотезы о том, что изменение кишечного микробиоценоза с превалированием титра клостридий является потенциальным фактором риска развития РАС, свидетельствуют результаты исследования, в котором дети с регрессивным аутизмом получали 6-недельный пероральный курс ванкомицина (к которому чувствительны клостридии), что привело к значительному улучшению как нейроповеденческих, так и желудочно-кишечных симптомов [36]. Авторы предположили, что изменение состава облигатной микрофлоры кишечника при РАС сопровождается колонизацией бактериями, продуцирующими нейротоксины. И это может отчасти способствовать развитию симптомов аутизма. Однако улучшение по окончании лечения, подтвержденное использованием многочисленных оценок до и после терапии, было кратковременным, что, вероятно, связано с устойчивостью к ванкомицину спор клостридий, которые по окончании курса лечения в условиях снижения колонизационной резистентности кишечника прорастали в вегетативную форму, продуцирующую токсины, с последующим развитием симптоматики [35, 37].

Клостридии способны продуцировать некоторые метаболиты, такие как фенолы, дериваты *p*-крезола и индола, потенциально токсичные для человека [38]; эти метаболиты были обнаружены в образцах фекалий детей с первазивным расстройством развития без дополнительных уточнений (вариант РАС) и в еще больших количествах в образцах детей с аутизмом [25].

Недавний обзор постулирует роль глифосата — распространенного в окружающей среде пестицида в патогенезе аутизма за счет его влияния на рост токсин-продуцирующих *Clostridium* spp. [39]. И действительно, известно, что *Clostridium perfringens* и *Clostridium botulinum* высокоустойчивы к глифосату, в отличие от других представителей МК, таких как бифидобактерии и лактобактерии. Таким образом, уровень глифосата может оказывать вредоносное влияние на ось кишечник–мозг и способствовать патогенезу аутизма через изменение микробиома и продукцию кластридиальных токсинов [39].

### Другие бактерии

В целом ряде исследований показано, что при РАС также более распространены виды *Desulfovibrio* [16, 21, 29]. Более того, отмечена сильная корреляция *Desulfovibrio* spp. с тяжестью проявлений аутизма [29]. Микроорганизмы вида *Desulfovibrio* — анаэробные палочки, устойчивые к распространенным антибиотикам, таким как цефалоспорины. У детей с аутизмом чаще в анамнезе отмечаются инфекции среднего уха, в связи с которыми они получали большее количество антибиотиков, чем дети из групп контроля [40], что может приводить к чрезмерному росту *Desulfovibrio* spp., продуцирующих пропионовую кислоту [21] и другие важные метаболиты (например, липополисахариды), потенциально вовлеченные в патогенез РАС.

Представители филумов *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* были наиболее распространенными во всех исследованиях, хотя данные об их качественных и количественных соотношениях при РАС также значительно варьируют. Повышенное количество *Bacteroidetes* обнаружено у детей с РАС в 5 исследованиях [13, 16, 20, 25, 41]. По данным некоторых исследований, у детей с РАС отмечено значимое повышение соотношения *Firmicutes*/*Bacteroidetes* в связи со снижением *Bacteroidetes* [19, 31, 32], в других же исследованиях показано отсутствие различий по уровням *Bacteroidetes* и *Firmicutes* между РАС и нормой [26, 42].

S.M. Finegold и соавт. [16] выявили сниженные уровни содержания представителей фила *Firmicutes* и относительно высокую распространенность *Bacteroidetes*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, в частности пропионовую кислоту, и благодаря этому способных влиять на ЦНС и поведение при аутизме, т.к. пропионовая кислота проникает через гематоэнцефалический барьер и может оказывать влияние на нейрональную ткань [16]. M. De Angelis и соавт. продемонстрировали, что распространенность *Firmicutes* снижена в фекальных образцах детей с аутизмом по сравнению со здоровыми детьми, но этих различий не было получено между образцами детей с другими типа-

ми РАС (первазивным расстройством развития без дополнительных уточнений) и здоровых детей [12].

У детей с РАС зарегистрирована также большая численность бактерий рода *Sutterella* [43, 44], в частности подтверждено наличие *Sutterella* spp. у более чем 50% детей с РАС и их полное отсутствие у контрольных детей. Микроорганизмы рода *Sutterella* были идентифицированы также при воспалительных заболеваниях кишечника, но в дальнейшем и у здоровых людей [45]. В настоящее время остается непонятным, являются ли они непатогенными представителями МК или же могут проявлять патогенность при определенных условиях. В двух других исследованиях обнаружено, что *Sutterella* spp. менее распространены при РАС [18, 46].

Бактерии *Sutterella* spp. связаны с метаболизмом слизистой оболочки, и данные об их ассоциации с РАС были подтверждены другими микробиологическими исследованиями кала у детей с РАС [44]. Однако в нескольких случаях различия не были статистически значимыми между пациентами с аутизмом и их сиблингами. Поскольку имеется большое количество множественных семейных случаев РАС, была выдвинута гипотеза о том, что дети с аутизмом могут передавать свою фекальную микробиоту своим сиблингам и другим тесно контактирующим сверстникам, что приводит к развитию аутизма у предрасположенных детей [16]. Об этом также могут свидетельствовать результаты S.V. Gondalia и соавт. [47], которые показали отсутствие клинически значимых различий в характеристиках МК между детьми, страдающими аутизмом, и их нейротипическими сиблингами.

В трех исследованиях сообщалось, что уровень лактоацилла был значительно выше при РАС [19, 29, 31]. Особенно примечательно 32-кратное превышение *Lactobacillus* spp. у детей с РАС по сравнению со здоровыми детьми, полученное в исследовании J. Pulikkan и соавт. [19].

Имеются весьма многочисленные данные о снижении при аутизме уровней бактерий рода *Bifidobacterium* [16, 24, 25], которые могут оказывать защитное действие благодаря своим противовоспалительным свойствам. Но в двух работах сообщалось о значимом увеличении *Bifidobacterium* spp. [19, 27]. Лактоациллы и бифидобактерии обычно используются в пробиотических добавках. Поэтому применение пробиотиков может способствовать увеличению числа этих бактерий. Однако использовались ли пробиотики пациентами в начале исследования, в соответствующих публикациях не уточняется.

В нескольких исследованиях сообщалось о снижении уровней *Prevotella* spp. при РАС, а также бактерий рода *Coprococcus* и семейства *Veillonellaceae*, ответственных за переваривание и ферментацию углеводов [17, 18, 31, 42]. Низкая распространенность *Prevotella* spp. — комменсального микроор-

ганизма, участвующего в метаболизме сахаридов и в биосинтезе витаминов, обнаружена также в слюнных пробах людей с РАС [40]. Поскольку считается, что у пациентов с аутизмом нарушено усвоение углеводов, восстановление относительного дефицита *Prevotella* spp. может иметь терапевтический потенциал для симптомов РАС [40]. При этом J. Plaza-Díaz и соавт. [27] выявили значительное повышение уровня *Prevotella* spp. при РАС.

L. Wang и соавт. [48] обнаружили снижение распространенности *Akkermansia muciniphila* у пациентов с РАС относительно контроля. *A. muciniphila* является муцин-деградирующей бактерией, обычно присутствующей в больших количествах в здоровом кишечнике. Таким образом, ее отсутствие может способствовать изменению барьерной функции слизи. И наоборот, сообщалось также о повышенных уровнях бактерий рода *Akkermansia* при РАС [15]. J. Plaza-Díaz и соавт. [49] на основании комплексного обследования 48 детей в возрасте 2–6 лет с РАС и их 57 здоровых сверстников с применением метагеномного подхода и использованием платформы секвенирования следующего поколения выявили, что *Actinobacteria*, *Proteobacteria* на уровне фила, а *Bacilli*, *Erysipelotrichia* и *Gammaproteobacteria* на классовом уровне были обнаружены в более высоких концентрациях у детей с РАС.

Перспективным методом комплексного изучения пациентов с РАС является анализ метагенома, основанный на построении метагеномных сигнатур, который позволяет оценить функциональные изменения в МК и нейромодулирующий потенциал МК человека [50]. Одним из передовых исследований с применением данного метода является работа группы российских ученых. По результатам метагеномного анализа с применением разработанного ими биоинформатического алгоритма были выявлены статистически значимые различия в таксономическом и геномном составе МК детей с РАС относительно группы нейротипичных детей. Показано пониженное содержание родов *Barnesiella* и *Parabacteroides*, видов *Alistipes putredinis*, *Bacteroides intestinhominis*, *Eubacterium rectale*, *Parabacteroides distasonis* и *Ruminococcus lactaris*, а также увеличение представленности бактерий вида *Bacteroides stercoris* [50].

### Другие микроорганизмы

Дисбиоз кишечника при РАС характеризуется количественными и качественными изменениями не только бактериальной, но и грибковой составляющей [15, 31, 51]. *Candida albicans* в ЖКТ в 2 раза чаще встречаются у детей с РАС (они высеиваются у 57,5% пациентов с аутизмом), чем у здоровых детей, причем обнаруживаются агрессивные формы с псевдогифами, что говорит о возможности их облегченной адгезии к слизистой кишечника [51].

Грибы рода *Candida* могут выделять аммиак, d-арабинитол и другие токсины, вызывая аутистическое поведение [51]. Роль грибов в патогенезе РАС не была четко выяснена, и необходимы дополнительные исследования с большими выборками, т.к. исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о вероятном значимом влиянии этого типа микрофлоры. Большее количество грибковой флоры у пациентов с РАС может быть лишь следствием изменений в балансе бактериальной микробиоты и не иметь отношения к нейropsychологическим симптомам, но, с другой стороны, наличие синтезируемых *C. albicans* токсинов, способных проникать через кишечную стенку, требует пристального дальнейшего изучения этой темы. Кроме того, согласно отдельным гипотезам, избыточная колонизация кишечника новорожденного *C. albicans*, полученными от матери при родах, может нарушать формирование нормальной бактериальной микрофлоры.

### Обсуждение

Как можно видеть из приведенных выше результатов многочисленных исследований, несмотря на большое количество публикаций по дисбиозу МК при РАС, до сих пор нет единого мнения относительно точного состава микробиома кишечника, специфичного для людей с РАС, не говоря уже о том, что некоторые исследования описывают прямо противоположные результаты [15].

Причиной противоречий может быть отсутствие однородности с точки зрения демографических характеристик, диеты, фармакологического лечения участников, географической области исследований, сопутствующих заболеваний, тяжести поведенческих и ГИ-симптомов среди включенных пациентов, а также методологии исследований. Например, микробиота фекалий молодых людей содержит пропорционально меньше бактерий, принадлежащих филу *Bacteroidetes*, по сравнению с пожилыми людьми [52], и профиль микробиома может варьировать в зависимости от участка ЖКТ, из которого была взята проба [28]. Следовательно, для правильного сравнения и оценки результатов необходимо исследования с однородными группами пациентов. По той же причине — большой разнородности в подходах к исследованию данной темы — в настоящее время практически нет метаанализов, которые бы позволили обобщить имеющиеся данные.

Наличие ГИ-симптомов является важным вмешивающимся фактором при изучении МК и РАС, т.к. желудочно-кишечные нарушения сами по себе, независимо от биологических механизмов, из-за кишечного дискомфорта могут влиять на поведение детей с РАС [53].

Очевидна необходимость исследований каузальности взаимоотношений МК и поведенческих нарушений, т.к. на настоящий момент существуют

преимущественно гипотезы. Для этого, вероятно, необходимы не кросс-секционные исследования, а исследования с проспективным дизайном, оценкой МК с момента новорожденности до возникновения симптомов РАС, а также исследования с интервенцией с длительным динамическим наблюдением состава МК и оценкой в динамике психопатологического состояния пациента.

Огромным препятствием на пути к пониманию проблемы служит также то, что РАС не является заболеванием с единым механизмом патогенеза, это спектр, целая группа психических расстройств, имеющих разные молекулярные механизмы патогенеза. Поэтому гипотетически в разных случаях РАС роль МК в формировании психопатологических расстройств может быть принципиально различной: от минимальной и клинически незначимой (как результат особых пищевых предпочтений пациента) до максимальной патогенетически значимой (когда манифестация симптомов является преимущественным результатом тяжелого кишечного дисбиоза при наличии определенной генетической предрасположенности к психическому расстройству).

Вероятно, до тех пор, пока не будут преодолены современные трудности в классификации психических расстройств (пока не произойдет перехода от описательного подхода с опорой на внешние фенотипические признаки к подходу на основе патогенеза и с опорой на молекулярные механизмы развития заболевания), вопрос, каким образом гомогенизировать выборки в исследованиях РАС, останется актуальным. Но в то же время перехода к патогенетической классификации не произойдет, пока не будет получено достаточное количество данных о различных факторах этиологии и патогенеза.

Этот замкнутый круг в настоящее время может быть преодолен благодаря использованию исследовательского подхода с описанием максимального количества данных о пациентах, включенных в исследование, в том числе с применением новых технологий: методов секвенирования нового поколения, метаболомики с интегрированием данных транскриптомики и протеомики, а также тщательным психопатологическим описанием участников исследования стандартизированными валидизированными методами. Кроме того, учитывая большую роль в развитии РАС нарушений индивидуального развития организма на каком-либо этапе онтогенеза, очевидной становится необходимость обследования пар мать пациента–пациент для оценки возможного вклада факторов, влияющих на внутриутробное развитие плода. При этом оптимальным при этом был бы проспективный динамический дизайн исследований, в котором наблюдения проводятся с самых ранних этапов онтогенеза. Это могут быть либо исследования больших выборок из общей популяции, либо прицельные исследования семей, в

которых уже есть пациенты с РАС. Подобный подход поможет более детально изучить некоторые дополнительные механизмы развития аутизма. Так, согласно одной из теорий, трансплацентарное поступление избытка некоторых аутоантител матери класса IgG к плоду ведет к патологической «перенастройке» его иммунной системы (по механизмам материнского иммунного импринтинга) [54, 55]. Иммунные сдвиги у беременной женщины, проявляющиеся изменениями продукции аутоантител и цитокинов, могут быть вызваны разными факторами среды, в том числе микроэкологическими нарушениями пищеварительного и вагинального тракта, инфекциями и др. [54, 55]. Трудности, связанные с большими объемами данных в таких исследованиях, трудозатратностью и высокой стоимостью методов исследования, могут быть преодолены в междисциплинарном подходе с привлечением исследователей из разных научных сфер и географических регионов.

### Заключение

Таким образом, представляется актуальным дальнейшее изучение особенностей МК при РАС, поскольку имеющиеся к настоящему времени данные говорят о возможной этиопатогенетической роли кишечного дисбиоза в развитии симптомов аутизма. При этом большое количество противоречий в имеющихся к настоящему времени данных, гетерогенность состояний, включенных в понятие РАС, многофакторность этиологии этих состояний требуют обширных исследований со сложным дизайном и максимальной стандартизацией оценок как биологических показателей, так и психопатологических симптомов.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. McElhanon B.O., McCracken C., Karpen S., Sharp W.G. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133(5): 872–83. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3995>
2. Chaidez V., Hansen R.L., Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J. Autism Dev. Disord.* 2014; 44(5): 1117–27. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1973-x>
3. Wang M., Wan J., Rong H., He F., Wang H., Zhou J., et al. Alterations in gut glutamate metabolism associated with changes in gut microbiota composition in children with autism spectrum disorder. *mSystems*. 2019; 4(1): e00321-18. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00321-18>
4. 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>
5. Rose D.R., Yang H., Serena G., Sturgeon C., Ma B., Careaga M., et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav. Immun.* 2018; 70: 354–68. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.025>

6. Adams J.B., Audhya T., McDonough-Means S., Rubin R.A., Quig D., Geis E., et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2011; 8(1): 34. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-34>
7. Krajmalnik-Brown R., Lozupone C., Kang D.W., Adams J.B. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015; 26: 26914. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26914>
8. 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>
9. Niehus R., Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2006; 27(2): S120–7. <https://doi.org/10.1097/00004703-200604002-00010>
10. Willing B.P., Russell S.L., Finlay B.B. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011; 9(4): 233–43. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2536>
11. Sekirov I., Russell S.L., Antunes C.M., Finlay B.B. Gut microbiomes in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010; 90(3): 859–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>
12. De Angelis M., Francavilla R., Piccolo M., De Giacomo A., Gobetti M. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2015; 6(3): 207–13. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1035855>
13. Coretti L., Paparo L., Riccio M.P., Amato F., Cuomo M., Natale A., et al. Gut microbiota features in young children with autism spectrum disorders. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 3146. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03146>
14. 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>
15. Fattorusso A., Di Genova L., Dell’Isola G., Mencaroni E., Esposito S. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*. 2019; 11(3): 521. <https://doi.org/10.3390/nu11030521>
16. Finegold S.M., Dowd S.E., Gontcharova V., Liu C., Henley K.E., Wolcott R.D., et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010; 16(4): 444–53. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.06.008>
17. Kang D.W., Ilhan Z.E., Isern N.G., Hoyt D.W., Howsmon D.P., Shaffer M., et al. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*. 2018; 49: 121–31. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.12.007>
18. Kang D.W., Park J.G., Ilhan Z.E., Wallstrom G., LaBaer J., Adams J.B., et al. Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One*. 2013; 8(7): e68322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068322>
19. Pulikkan J., Maji A., Dhakan D.B., Saxena R., Mohan B., Anto M.M., et al. Gut microbial dysbiosis in Indian children with autism spectrum disorders. *Microb. Ecol.* 2018; 76(4): 1102–14. <https://doi.org/10.1007/s00248-018-1176-2>
20. Son J.S., Zheng L.J., Rowehl L.M., Tian X., Zhang Y., Zhu W., et al. Comparison of fecal microbiota in children with autism spectrum disorders and neurotypical siblings in the Simons Simplex collection. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0137725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137725>
21. Finegold S.M. Desulfovibrio species are potentially important in regressive autism. *Med. Hypotheses*. 2011; 77(2): 270–4. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.04.032>
22. Mangiola F., Ianiro G., Franceschi F., et al. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol.* 2016; (22): 361–368. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.361>
23. Finegold S.M., Molitoris D., Song Y., Liu C., Vaisanen M.L., Bolte E., et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35(Suppl. 1): S6–16. <https://doi.org/10.1086/341914>
24. 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>
25. De Angelis M., Piccolo M., Vannini L., Siragusa S., De Giacomo A., Serrazanetti D.L., et al. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One*. 2013; 8(10): e76993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076993>
26. Ma B., Liang J., Dai M., Wang J., Luo J., Zhang Z., et al. Altered gut microbiota in Chinese children with autism spectrum disorders. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2019; 9: 40. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00040>
27. 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): e337. <https://doi.org/10.3390/nu11020337>
28. Song Y., Liu C., Finegold S.M. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004; 70(11): 6459–65. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.11.6459-6465.2004>
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. Parracho H.M., 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>
31. Strati F., Cavalieri D., Albanese D., De Felice C., Donati C., Hayek J., et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017; 5(1): 24. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0242-1>
32. Williams B.L., Hornig M., Buie T., Bauman M.L., Cho Paik M., Wick I., et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One*. 2011; 6(9): e24585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024585>
33. Liu S., Li E., Sun Z., Fu D., Duan G., Jiang M., et al. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 287. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36430-z>
34. Bolte E.R. Autism and *Clostridium tetani*. *Med. Hypotheses*. 1998; 51(2): 133–44. [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(98\)90107-4](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(98)90107-4)
35. Ding H.T., Taur Y., Walkup J.T. Gut microbiota and autism: key concepts and findings. *J. Autism Dev. Disord.* 2017; 47(2): 480–9. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2960-9>
36. Sandler R.H., Finegold S.M., Bolte E.R., Buchanan C.P., Maxwell A.P., Väisänen M.L., et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J. Child Neurol.* 2000; 15(7): 429–35. <https://doi.org/10.1177/088307380001500701>
37. 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>
38. Finegold S.M. Therapy and epidemiology of autism — clostridial spores as key elements. *Med. Hypotheses*. 2008; 70(3): 508–11. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.07.019>
39. Argou-Cardozo I., Zeidán-Chuliá F. Clostridium bacteria and autism spectrum conditions: a systematic review and hypothetical contribution of environmental glyphosate levels. *Med. Sci. (Basel)*. 2018; 6(2): 29. <https://doi.org/10.3390/medsci6020029>

40. Qiao Y., Wu M., Feng Y., Zhou Z., Chen L., Chen F. Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 1597. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19982-y>
41. Zhang M., Ma W., Zhang J., He Y., Wang J. Analysis of gut microbiota profiles and microbe-disease associations in children with autism spectrum disorders in China. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 13981. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32219-2>
42. Li N., Yang J., Zhang J., Liang C., Wang Y., Chen B., et al. Correlation of gut microbiome between ASD children and mothers and potential biomarkers for risk assessment. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2019; 17(1): 26–38. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2019.01.002>
43. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012; 13(10): 701–12. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>
44. Williams B.L., Hornig M., Parekh T., Lipkin W.I. Application of novel PCR-based methods for detection, quantification, and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *mBio.* 2012; 3(1): e00261-11. <https://doi.org/10.1128/mBio.00261-11>
45. Hiippala K., Kainulainen V., Kalliomäki M., Arkkila P., Sotkari R. Mucosal prevalence and interactions with the epithelium indicate commensalism of *Sutterella* spp. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1706. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01706>
46. Luna R.A., Oezguen N., Balderas M., Venkatachalam A., Runge J.K., Versalovic J., et al. Distinct microbiome-neuroimmune signatures correlate with functional abdominal pain in children with autism spectrum disorder. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 3(2): 218–30. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.11.008>
47. Gondalia S.V., Palombo E.A., Knowles S.R., Cox S.B., Meyer D., Austin D.W. Molecular characterisation of gastrointestinal microbiota of children with autism (with and without gastrointestinal dysfunction) and their neurotypical siblings. *Autism Res.* 2012; 5(6): 419–27. <https://doi.org/10.1002/aur.1253>
48. Wang L., Christophersen C.T., Sorich M.J., Gerber J.P., Angley M.T., Conlon M.A. Low relative abundances of the mucolytic bacterium *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium* spp. in feces of children with autism. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011; 77(18): 6718–21. <https://doi.org/10.1128/AEM.05212-11>
49. Plaza-Díaz J., Gómez-Fernández A., Chueca N., Torre-Aguilar M.J., Gil Á., 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>
50. Averina O.V., Kovtun A.S., Polyakova S.I., Savilova A.M., Rebrikov D.V., Danilenko V.N., et al. The bacterial neurometabolic signature of the gut microbiota of young children with autism spectrum disorders. *J. Med. Microbiol.* 2020; 69(4): 558–71. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001178>
51. Iovene M.R., Bombace F., Maresca R., Sapone A., Iardino P., Picardi A., et al. Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders. *Mycopathologia.* 2017; 182(3-4): 349–63. <https://doi.org/10.1007/s11046-016-0068-6>
52. Claesson M.J., Cusack S., O’Sullivan O., Greene-Diniz R., de Weerd H., Flannery E., et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108(Suppl. 1): 4586–91. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107>
53. Bezawada N., Phang T.H., Hold G.L., Hansen R. Autism spectrum disorder and the gut microbiota in children: a systematic review. *Ann. Nutr. Metab.* 2020; 76(1): 1–14. <https://doi.org/10.1159/000505363>
54. Полетаев А.Б., Шендеров Б.А. Аутизм и аутоиммунитет: генетика или эпигенетика? *Клиническая патофизиология.* 2016; 22(4): 17–25. [Poletaev A.B., Shenderov B.A. Autism and autoimmunity: genetics or epigenetics? *Klinicheskaya patofiziologiya.* 2016; 22(4): 17–25. (in Russian)]
55. Poletaev A.B., Shenderov B.A. Autism: Genetics or Epigenetics? *ARC Journals of Immunology and Vaccines.* 2016; 1(2): 1–7.

### Информация об авторах

**Благодравова 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](mailto: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.

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

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, [daria\\_tsariova@mail.ru](mailto: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.

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

The article was submitted 09.07.2020;  
accepted for publication 06.10.2020, published 25.02.2021.