

Гастроинтестинальные расстройства, ассоциированные с расстройством аутистического спектра

В.О. Генералов, Т.П. Ключник, Т.Е. Ободзинская, А.Н. Александренкова ✉, Т.Р. Садыков, Г.В. Ларионов

Клиника интегративной медицины «ПланетаМед»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Обобщение данных научной литературы, посвященных ассоциации расстройств аутистического спектра (РАС) с дисфункцией желудочно-кишечного тракта и нарушением микробиоты кишечника.

Основные положения. РАС относятся к группе нарушений развития нервной системы, связанных с генетическими, эпигенетическими и средовыми факторами, и включают в себя гетерогенные по клинической картине и тяжести психопатологических симптомов состояния. При РАС часто наблюдаются различные симптомы нарушения функционирования желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с изменением проницаемости кишечного барьера. Следствием является проникновение внешних агентов (пищевых антигенов, токсинов, бактериальных метаболитов) в кровь и инициирование или поддержание воспалительного процесса, являющегося важнейшим патофизиологическим звеном РАС. Особое внимание уделено анализу механизмов нарушения проницаемости кишечного барьера. В комплексной терапии пациентов с РАС необходима разработка стратегий, направленных на снижение уровня воспаления.

Заключение. Пациенты с РАС помимо психо-неврологической симптоматики нередко презентуют соматические проблемы, которые, однако, могут быть не распознаны своевременно ввиду их неспецифичности и сложностей дифференцировки поведенческих реакций, ассоциированных с расстройством или являющихся реакцией на соматическое неблагополучие. При этом совокупность клинических проявлений опосредована единой системной дисрегуляцией иммунологических и метаболических реакций и по своей сути является различным отражением одного процесса, требующего многопрофильного лечения и использования различных подходов терапии.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, нейровоспаление, микробиота, проницаемость кишечника.

Для цитирования: Генералов В.О., Ключник Т.П., Ободзинская Т.Е., Александренкова А.Н., Садыков Т.Р., Ларионов Г.В. Гастроинтестинальные расстройства, ассоциированные с расстройством аутистического спектра. Доктор.Ру. 2024;23(7):86–91. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-86-91

Gastrointestinal Disorders Associated with Autism Spectrum Disorder

V.O. Generalov, T.P. Klyushnik, T.E. Obodzinskaya, A.N. Aleksandrenkova ✉, T.R. Sadykov, G.V. Larionov

Medical Center "PlanetaMed"; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. A synthesis of scientific literature data on the association of autism spectrum disorders (ASD) with gastrointestinal dysfunction and disturbances of the intestinal microbiota.

Key points. ASDs belong to a group of neurodevelopmental disorders associated with genetic, epigenetic and environmental factors, and include conditions that are heterogeneous in clinical presentation and severity of psychopathological symptoms. ASD is often comes with various symptoms of gastrointestinal tract dysfunction referred to impaired intestinal barrier permeability. The consequence is the pervasion of external agents (food antigens, toxins, bacterial metabolites) into the blood and initiation or maintenance of the inflammatory process, which is the most important pathophysiological link in ASD. Particular attention is paid to the analysis of the mechanisms of impaired intestinal barrier permeability. It is necessary to develop strategies aimed at reducing the level of inflammation in complex therapy of patients with ASD.

Conclusion. Patients with ASD, in addition to psychoneurological symptoms, often present somatic problems, which, however, may not be timely recognized due to their nonspecificity and the difficulty of differentiating behavioral reactions either associated with the disorder or being just a reaction to somatic ill-being. Moreover, the whole complex of clinical manifestations is mediated by a single systemic dysregulation of immunological and metabolic reactions and is inherently a different reflection of one process, requiring profound multidisciplinary treatment and the use of various therapy approaches.

Keywords: autism spectrum disorders, neuroinflammation, microbiome, intestinal permeability.

For citation: Generalov V.O., Klyushnik T.P., Obodzinskaya T.E., Aleksandrenkova A.N., Sadykov T.R., Larionov G.V. Gastrointestinal disorders associated with autism spectrum disorder. Doctor.Ru. 2024;23(7):86–91. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-86-91

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (РАС) относятся к группе нарушений развития нервной системы, связанных с генетическими, эпигенетическими и средовыми факторами. РАС включают в себя гетерогенные по клинической картине и тяжести психопатологических симптомов состояния. Диагностические критерии РАС фокусируются

на двух основных областях: нарушениях социальной коммуникации и повторяющемся (стереотипном) поведении. Часто обнаруживается сочетание РАС с другими психоневрологическими нарушениями, включая судорожный синдром, тики, расстройства сна, синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), тревогу, а также с различными симптомами дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1].

✉ Александренкова Ангелина Николаевна / Aleksandrenkova, A.N. — E-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru

Многочисленные исследования свидетельствуют, что хроническое нейровоспаление, ассоциированное с системным воспалением, является центральным патофизиологическим звеном развития и поддержания РАС. Причем воспалительное состояние организма не вызвано каким-то специфическим фактором, а чаще провоцируется сочетанным действием нескольких из них, включая бактериальные, грибковые, вирусные и пищевые антигены, то есть совокупной антигенной нагрузкой [2, 3], обозначаемой термином «суммационная антигенная нагрузка» [4]. В настоящее время активно исследуются механизмы поддержания воспаления/нейровоспаления при РАС этими факторами; вместе с тем становится очевидной значимая роль оси «кишечник — мозг» и нарушений микробиоты кишечника в патогенезе этих расстройств.

Целью настоящей работы является обзор данных научной литературы, посвященных ассоциации РАС с дисфункцией ЖКТ и нарушением микробиоты кишечника, способствующими увеличению кишечной проницаемости и проникновению внешних агентов (пищевых антигенов, токсинов, бактериальных метаболитов) в кровь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературных источников проводился с использованием баз данных NCBI, Web of Science, Scopus, CyberLeninka, РИНЦ по ключевым словам «расстройства аутистического спектра», «аутизм», «нейровоспаление», «микробиом», «кишечная проницаемость», «экзอร์фины».

РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ДИСФУНКЦИИ

Общая распространенность дисфункций ЖКТ среди детей с РАС составляет 33%, а, согласно некоторым исследованиям, достигает 69% [1]. В числе желудочно-кишечных расстройств у таких пациентов преимущественно встречаются запор, боль в животе, боль при дефекации, вздутие, диарея, а также рвота и затрудненное глотание. Кроме того, родители часто сообщают о непереносимости/чувствительности к тем или иным продуктам и/или пищевой аллергии у их детей [5]. Преобладающим симптомом дисфункции ЖКТ при РАС является чередование запоров и диареи. Показано, что тяжесть расстройств ЖКТ у больных РАС коррелирует с тяжестью аутизма [5, 6].

Нередко абдоминальные симптомы у детей с РАС проявляются лишь изменением поведения: беспокойством, повышенной раздражительностью, гиперактивностью, агрессивным и аутоагрессивным поведением, которые характерны также для РАС, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику.

О наличии заболеваний кишечника при РАС свидетельствуют и лабораторные маркеры. Так, у пациентов с РАС по сравнению с нормотипичными детьми выявлены более высокие уровни фекального кальпротектина [7]. Кальпротектин — кальций-связывающий белок, относящийся к белкам острой фазы воспаления и содержащийся преимущественно в цитоплазме нейтрофилов; повышение его уровня в кале свидетельствует о воспалительных заболеваниях кишечника. Выявлена также связь между показателем фекального кальпротектина и тяжестью симптомов аутизма, оцененной по шкале CARS [8].

Современный интегративный подход к проблеме аутизма рассматривает типичные психо-неврологические проявления и дисфункцию ЖКТ не как отдельные, сопутствующие друг другу, а как патогенетически связанные состояния,

являющиеся проявлениями общей иммунной и метаболической дисрегуляции.

Такая патогенетическая связь опосредуется множеством путей взаимодействия оси «кишечник — мозг». Одним из основных регуляторов этой взаимосвязи является кишечная микробиота, выполняющая функцию модератора состояния кишечного барьера и, соответственно, доступности различных молекул системному кровотоку и центральной нервной системе (ЦНС).

ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Множество исследований свидетельствуют о дисбиозе кишечной микробиоты у пациентов с РАС [9–12]. В структуре микробного сообщества кишечника у больных РАС исследователи преимущественно обнаруживают увеличение соотношения количества представителей типов *Firmicutes/Bacteroidetes*, чаще из-за уменьшения численности *Bacteroidetes*. Кроме того, нередко выявляют увеличенное количество представителей *Clostridium* и предполагают, что синтезируемые ими нейротоксины, такие как фенолы, п-крезол и некоторые производные индолов, могут способствовать развитию симптомов РАС [13, 14].

Помимо измененного содержания бактериальных представителей у лиц с РАС обнаруживают иную структуру грибкового сообщества. Так, род *Candida* был одним из наиболее выявляемых таксонов микробиоты кишечника в когорте больных РАС, более чем вдвое распространенным по сравнению со здоровым контролем [13]. По данным другого исследования [15], *Candida* в образцах кала была обнаружена у 57,5% детей с РАС, в то время как у здоровых детей она не выявлялась.

Примечательно, что состав кишечных микробов у детей с РАС демонстрирует сходство с микробными профилями, обычно наблюдаемыми у людей с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [16]. L. Wang и соавт. обнаружили, что 31% детей с РАС страдают синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), причем пациенты с РАС и СИБР имели большую тяжесть симптомов аутизма по сравнению с больными с РАС без СИБР [17]. Однако, несмотря на то, что дисбиоз кишечника обнаруживается примерно у 80% пациентов с РАС, в различных работах результаты в отношении конкретных видов микроорганизмов, которые изменены у лиц с РАС по сравнению со здоровыми, не всегда последовательны, нередко противоречивы; поэтому необходимы дальнейшие исследования для верификации конкретного вида/видов микроорганизмов, способствующих развитию РАС [11].

МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И ПРЕНИЦАЕМОСТЬ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Слизистая оболочка кишечника играет важную роль в пищеварении и поддержании гомеостаза. Помимо питательных веществ, абсорбируемых посредством слизистой оболочки, через эпителиальную выстилку могут проникать различные микроорганизмы и высокомолекулярные вещества, включая пищевые антигены, токсины и бактериальные метаболиты. Для предотвращения попадания внешних антигенов через стенку ЖКТ необходимо постоянное поддержание нормального функционирования эпителиального барьера кишечника. В тонком кишечнике защитный барьер представлен монослоем специализированных эпителиальных клеток, связанных друг с другом белками плотных контактов, а также различными гуморальными факторами, включая муцины,

иммуноглобулины и цитокины. Нарушение нормального функционирования звеньев этой системы может приводить к повышению проницаемости эпителиальной выстилки, и, как следствие, проникновению внешних агентов, инициирующих или поддерживающих воспалительный процесс, через межклеточные барьеры.

Исследования последнего десятилетия связывают повышение проницаемости кишечной стенки с изменением качественного и количественного состава кишечной микробиоты.

Бактерии, образующие нормальную флору кишечника, предотвращают колонизацию патогенных бактерий, конкурирующих за питательные вещества и места прикрепления, тем самым усиливая защитные механизмы и барьерную функцию слизистой оболочки. Микробиота поддерживает производство антимикробных пептидов и секреторного IgA, а также выработку в резидентных кишечных макрофагах гомеостатических уровней цитокинов, подготавливая их к быстрому реагированию на инфекцию.

Посредниками в коммуникации между микробным сообществом и иммунной системой служат метаболиты кишечной микробиоты, важнейшими из которых являются **короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК)**: ацетат, пропионат и бутират, образующиеся в результате анаэробной ферментации неперевариваемых пищевых волокон. КЦЖК, в первую очередь бутират, будучи основным энергетическим субстратом для клеток эпителия кишечника, поддерживают их метаболизм и функционирование; они также влияют на регуляцию трансэпителиального транспорта, модулируют висцеральную чувствительность и моторику, участвуют в регуляции местного кровотока, повышая его, то есть проявляя тем самым ангишемические свойства. Кроме того, целостность эпителиального барьера поддерживается КЦЖК благодаря их способности влиять на экспрессию генов, в том числе увеличивая экспрессию генов, кодирующих компоненты плотных соединений эпителиоцитов [18]. КЦЖК также могут стимулировать устойчивую выработку слизи и других противомикробных элементов [19].

Иммуномодулирующие свойства КЦЖК связаны с регулированием различных внутриклеточных сигнальных систем. Так, противовоспалительное действие КЦЖК, в основном пропионата и бутирата, опосредуется ингибированием гистондеацетилазы и активацией G-белок-связывающих рецепторов, регулирующих тем самым пролиферацию, дифференцировку клеток и экспрессию генов [18, 20]. КЦЖК способствуют инактивации пути NF- κ B, снижая выработку провоспалительных цитокинов и уменьшая воспаление. Кроме того, КЦЖК индуцируют высвобождение простагландина E₂ и экспрессию противовоспалительного цитокина интерлейкина (IL)-10 [18], а также способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов в эффекторные и регуляторные Т-клетки [20].

Вместе с тем высокие концентрации КЦЖК могут иметь негативный эффект, например индуцировать апоптоз, что также приводит к нарушению гомеостаза кишечного барьера [19]. Поэтому для поддержания оптимального состояния кишечной стенки количественный и качественный состав КЦЖК должен быть строго отрегулирован.

На уровне КЦЖК существенное влияние оказывает соотношение различных комменсальных кишечных бактерий, нарушение которого может привести к диспропорции между продуцируемыми КЦЖК и развитию воспалительного ответа [18]. Так, дисбиоз кишечника способен вызвать гиперактивацию клеточных ответов Th1 и Th17, влияющих также на реактивность периферических иммунных клеток, и разви-

тие/поддержание системного воспаления [13]. Низкие уровни фекальных КЦЖК обнаруживаются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [18]. У лиц с РАС также снижено содержание КЦЖК в кале [14].

РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Для пациентов с РАС характерна нарушенная проницаемость кишечного барьера. Так, об этом свидетельствует значительно повышенный у детей с РАС по сравнению со здоровыми сывороточный уровень зонулина — физиологического регулятора, способствующего разборке плотных контактов и увеличению проницаемости слизистой [21].

Обнаружено, что около 37% лиц с РАС имеют увеличенную кишечную проницаемостью [7]. Увеличенная проницаемость кишечника способствует проникновению в кровоток различных антигенов, токсинов и сигнальных молекул, которые индуцируют или поддерживают системные воспалительные реакции, способствующие повреждению других барьеров, в том числе гематоэнцефалического (ГЭБ). Ассоциированное с системным воспалением повреждение ГЭБ облегчает проникновение в мозг цитокинов, токсинов и антигенов, которые активируют микроглию, являющуюся эффектором воспаления в мозге (нейровоспаления).

Среди основных путей активации нейровоспаления, связанного с нарушением проницаемости кишечника, выделяют такие как активация микроглии периферическими провоспалительными цитокинами, КЦЖК и производными индола, проникновение в мозг периферических иммунцитов [22, 23].

Одним из значимых механизмов поддержания воспаления вследствие нарушения проницаемости кишечного барьера является поступление в общий кровоток липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий. Так, у взрослых пациентов с тяжелым аутизмом наряду с тенденцией к более высоким уровням IL-1 β и IL-6 в сыворотке был обнаружен значительно больший уровень эндотоксина по сравнению с группой здоровых лиц, при этом уровень эндотоксина отрицательно коррелировал с показателем социальных навыков пациентов [24]. Примечательно, что у значительного числа детей с РАС обнаружена избыточная продукция провоспалительных цитокинов в ответ на стимуляцию ЛПС [25]. Таким образом, даже незначительный уровень эндотоксинемии, поддерживаемый постоянной транслокацией компонентов бактерий из кишечника в кровоток, способен поддерживать воспаление (системное и нейровоспаление).

РОЛЬ ПИЩЕВЫХ АНТИГЕНОВ В ПОДДЕРЖАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Повышенная кишечная проницаемость и нарушение иммунного гомеостаза способствуют увеличению иммунного ответа на пищевые антигены. Так, у больных с РАС обнаруживается повышение уровней антител к IgA, IgG и IgE к белкам пшеницы и коровьего молока [26, 27]. Вместе с тем связь между нарушенной проницаемостью кишечника и концентрацией антител к пищевым белкам обнаруживается не всегда [27]. Для детей с РАС характерна избыточная продукция провоспалительных цитокинов в ответ на стимуляцию антигенами пищевых белков, такая клеточная иммунореактивность наблюдается при неаллергической пищевой гиперчувствительности [25, 28].

Известно, что экзогенные молекулы способны нарушать толерантность к аутоантигенам и стимулировать иммунные клетки в основном за счет молекулярного сходства экзогенного антигена с антигенами тканей человека (молекулярной мимикрии). Свойством мимикрии под антигены тканей человека обладают как вирусные и микробные антигены, так и эпитопы пищевых пептидов [29–32]. Перекрестная реактивность экзогенных антигенов с антигенами собственных тканей организма способствует запуску аутоиммунного процесса.

Наиболее изученной является перекрестная реактивность животных и растительных пищевых антигенов с антигенами островковых клеток поджелудочной железы, тканей щитовидной железы и нейрональными антигенами. Так, белки коровьего молока имеют молекулярное сходство с миелин-олигодендроцитарным гликопротеином, а астроцитарный аквапорин-4 — с пищевыми аквапоринами и серпинами бобовых, содержащимися в сое, кукурузе и других овощах [29]. Примечательно, что пищевые антигены способны не только служить триггерами аутоиммунитета с антиген-индуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов, но и поддерживать аутовоспалительный процесс с помощью активации врожденных иммунных реакций, что характерно, например, для глютена [33]. Таким образом, экзогенные антигены могут выступать и как первоначальный инициирующий фактор заболевания, и как фактор, длительно поддерживающий аутоиммунитет и/или аутовоспаление.

Многочисленные воздействия пищевых антигенов на иммунные клетки и выработка антител в секрете слизистой оболочки приводят к образованию иммунных комплексов, которые дополнительно способствуют воспалительной реакции в ЖКТ, повышению проницаемости кишечной стенки и, как следствие, попаданию антигенов в кровяное русло — таким образом активируются не только воспалительные, но и аутоиммунные реакции [31]. Помимо этого аутоантитела могут синтезироваться также к собственным антигенам, высвобождающимся в результате нарушения плотных контактов слизистой кишечника. Клоны Т-клеток, специфичные к определенным эпитопам пищевых антигенов, способны попадать в различные органы, где в ответ на гомологичные пептиды собственных тканей индуцируют воспаление.

Таким образом, проникновение в системный кровоток через нарушенный кишечный барьер различных пищевых антигенов может служить важным дополнительным фактором, способствующим индукции или поддержанию хронического воспалительного и аутоиммунного процесса, приводящего к поражению различных органов и тканей, включая ЦНС [31–33].

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Генералов В.О., Ободзинская Т.Е. — постановка проблемы, разработка общей концепции обзора; Ключник Т.П. — разработка общей концепции обзора, редактирование текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Александренкова А.Н., Садыков Т.Р., Ларионов Г.В. — сбор литературных источников, их критическая оценка, подготовка и редактирование текста статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Generalov, V.O., Obodzinskaya, T.E. — problem outline, generation of the general concept of the review; Klyushnik, T.P. — development of the general concept of the review, editing the text of the article, approval of the manuscript for publication; Aleksandrenkova, A.N., Sadykov, T.R., Larionov, G.V. — collection of literary sources, their critical evaluation, preparation and text editing of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА, НАПРАВЛЕННЫЕ НА КОНТРОЛЬ СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Разработка стратегий, направленных на снижение уровня воспаления при комплексной терапии пациентов с РАС является чрезвычайно важной. Так, за последние десятилетия опубликованы результаты ряда плацебо-контролируемых исследований эффективности использования иммунорегуляторных и/или противовоспалительных препаратов (преднизолона, прегненолона, цеlexоксима, миноциклина, N-ацетилцистеина, сульфарафана и/или омега-3 жирных кислот) в лечении больных РАС [2, 34–37]. В целом было обнаружено положительное влияние данных препаратов на стереотипное поведение, гиперактивность, раздражительность по сравнению с плацебо. Исследования показали, что все эти средства могут подавлять провоспалительную активацию микроглии/моноцитов, а также восстанавливать дисбаланс иммунных клеток (например, Т-регуляторных/Т-хелперных-17 клеток), снижая уровни провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и/или IL-17A, и в крови, и в мозге пациентов с РАС [2].

Слизистая ЖКТ является основной структурой, принимающей на себя огромные массивы антигенной стимуляции различными чужеродными агентами — микробными и пищевыми, и при нарушении своей целостности именно ЖКТ нередко служит источником, провоцирующим или поддерживающим воспалительные реакции не только локально, но и во всем организме. Поэтому для преодоления системного воспалительного процесса пациентам с РАС необходимо обеспечение оптимального состояния слизистой ЖКТ. Основными подходами к поддержанию барьерных свойств стенки кишечника служат восстановление баланса нормальной микрофлоры, обеспечивающего адекватный иммунный статус слизистой оболочки, синтез метаболитов-модераторов кишечной проницаемости, но не токсических веществ, а также различные диетологические режимы, снижающие поступление в организм потенциально вредоносных субстратов [38–41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с РАС помимо психо-неврологической симптоматики нередко презентуют соматические проблемы, которые, однако, могут быть не распознаны своевременно ввиду их неспецифичности и сложностей дифференцировки поведенческих реакций, ассоциированных с расстройством или являющихся ответом на соматическое неблагополучие. При этом совокупность клинических проявлений опосредована единой системной дисрегуляцией иммунологических и метаболических реакций и по своей сути является различным отражением одного процесса, требующего многопрофильного лечения и использования различных подходов терапии.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии частного и государственного финансирования при написании статьи.
The authors declare that there was no private or government funding when writing the article.

Об авторах / About the authors

Генералов Василий Олегович / Generalov, V.O. — д. м. н., профессор, врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники «ПланетаМед». eLIBRARY.RU SPIN: 7317-0522. <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>. E-mail: planetamed@mail.ru
Ключник Татьяна Павловна / Klyushnik, T.P. — д. м. н., профессор, руководитель научного отдела клиники «ПланетаМед». eLIBRARY.RU SPIN: 2968-9538. <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>. E-mail: klushnik2004@mail.ru
Ободзинская Татьяна Евгеньевна / Obodzinskaya, T.E. — врач-психиатр, психотерапевт, заведующий отделением митохондриальной медицины клиники «ПланетаМед». eLIBRARY.RU SPIN: 1540-2395. <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>. E-mail: dr.obodzinskaya@gmail.com
Александренкова Ангелина Николаевна / Aleksandrenkova, A.N. — врач-биохимик клиники «ПланетаМед». eLIBRARY.RU SPIN: 7151-1141. <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>. E-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru
Садыков Тимур Русланович / Sadykov, T.R. — к. м. н., врач-невролог, заведующий стационарным отделением клиники «ПланетаМед». eLIBRARY.RU SPIN: 2101-5826. <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>. E-mail: veeg.russia@gmail.com
Ларионов Геннадий Владимирович / Larionov, G.V. — врач-биохимик клиники «ПланетаМед». <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>. E-mail: videoeeg@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lasheras I., Real-López M., Santabàrbara J. Prevalence of gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2023;99(Suppl.2):102–10. DOI: 10.1016/j.anpede.2023.07.003
- Arteaga-Henriquez G., Gisbert L., Ramos-Quiroga J.A. Immuno-regulatory and/or anti-inflammatory agents for the management of core and associated symptoms in individuals with autism spectrum disorder: a narrative review of randomized, placebo-controlled trials. *CNS Drugs*. 2023;37(3):215–29. DOI: 10.1007/s40263-023-00993-x
- Gładysz D., Krzywdzińska A., Hozyasz K.K. Immune abnormalities in autism spectrum disorder—could they hold promise for causative treatment? *Mol. Neurobiol.* 2018;55(8):6387–435. DOI: 10.1007/s12035-017-0822-x
- Ободзинская Т.Е., Генералов В.О., Садыков Т.Р., Александренкова А.Н. и др. Нейровоспалительный процесс как ключевой этиопатогенетический фактор в развитии расстройства аутистического спектра у пациентов детского возраста. *Психиатрия*. 2023;21(5):47–55. Obodzinskaya T.E., Generalov V.O., Sadykov T.R., Aleksandrenkova A.A. et al. Neuroinflammation process as a key etiopathogenetic factor in the evolution of autism syndrome in child patients. *Psikhiatriya*. 2023;21(5):47–55. (in Russian). DOI: 10.30629/2618-6667-2023-21-5-47-55
- 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. DOI: 10.1007/s10803-013-1973-x
- Adams J.B., Johansen L.J., Powell L.D., Quig D. et al. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:22. DOI: 10.1186/1471-230X-11-22
- De Magistris L., Familiari V., Pascotto A., Sapone A. et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010;51(4):418–24. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181dcca45
- Babinská K., Tomova A., Čelušáková H., Babková J. et al. Fecal calprotectin levels correlate with main domains of the autism diagnostic interview-revised (ADI-R) in a sample of individuals with autism spectrum disorders from Slovakia. *Physiol. Res.* 2017;66(Suppl.4):S517–22. DOI: 10.33549/physiolres.933801
- Dash S., Syed Y.A., Khan M.R. Understanding the role of the gut microbiome in brain development and its association with neurodevelopmental psychiatric disorders. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;10:880544. DOI: 10.3389/fcell.2022.880544
- García-Gutiérrez E., Narbad A., Rodríguez J.M. Autism spectrum disorder associated with gut microbiota at immune, metabolomic, and neuroactive level. *Front. Neurosci.* 2020;14:578666. DOI: 10.3389/fnins.2020.578666
- Xu M., Xu X., Li J., Li F. et al. Association between gut microbiota and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front. Psychiatry*. 2019;10:473. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00473
- Полякова С.И., Быстрова О.В., Азудин П.С., Паршина П.В. и др. Особенности микробиоты кишечника детей с расстройствами аутистического спектра по данным масс-спектрометрии микробных маркеров. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(6):5–15. Polyakova S.I., Byistrova O.V., Agudin P.S., Parshina P.V. et al. Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorders according to mass spectrometry of microbial markers. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(6):5–15. (in Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2021-6-5-15
- Strati F., Cavalieri D., Albanese D., De Felice C. et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017;5(1):24. DOI: 10.1186/s40168-017-0242-1
- De Angelis M., Francavilla R., Piccolo M., De Giacomo A. et al. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2015;6(3):207–13. DOI: 10.1080/19490976.2015.1035855
- Iovene M.R., Bombace F., Maresca R., Sapone A. et al. Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders. *Mycopathologia*. 2017;182(3–4):349–63. DOI: 10.1007/s11046-016-0068-6
- Shindler A.E., Hill-Yardin E., Petrovski S., Cunningham A.C. et al. Potential determinants of gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorders. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2020;7:182–96. DOI: 10.1007/s40489-019-00187-6
- Wang L., Yu Y.M., Zhan Y.Q., Zhang J. et al. Hydrogen breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in autism. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2018;27(2):233–40. DOI: 10.1007/s00787-017-1039-2
- Venegas D.P., De la Fuente M.K., Landskron G., González M.J. et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front. Immunol.* 2019;10:277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277
- Al-Ayadhi L., Zayed N., Bhat R.Sh., Moubayed N.M.S. et al. The use of biomarkers associated with leaky gut as a diagnostic tool for early intervention in autism spectrum disorder: a systematic review. *Gut Pathog.* 2021;13(1):54. DOI: 10.1186/s13099-021-00448-y
- Ratajczak W., Rył A., Mizerski A., Walczakiewicz K. et al. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). *Acta Biochim. Pol.* 2019;66(1):1–12. DOI: 10.18388/abp.2018_2648
- Esnafoglu E., Crnk S., Ayyıldız S.N., Erdil A. et al. Increased serum zonulin levels as an intestinal permeability marker in autistic subjects. *J. Pediatr.* 2017;188:240–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.004
- Roe K. Autism spectrum disorder initiation by inflammation-facilitated neurotoxin transport. *Neurochem. Res.* 2022;47(5):1150–65. DOI: 10.1007/s11064-022-03527-x
- Eshraghi R.S., Davies C., Iyengar R., Perez L. et al. Gut-induced inflammation during development may compromise the blood-brain barrier and predispose to autism spectrum disorder. *J. Clin. Med.* 2020;10(1):27. DOI: 10.3390/jcm10010027
- Emanuele E., Orsi P., Boso M., Broglia D. et al. Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci. Lett.* 2010;471(3):162–5. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.01.033

25. Jyonouchi H., Geng L., Ruby A., Zimmerman-Bier B. Dysregulated innate immune responses in young children with autism spectrum disorders: their relationship to gastrointestinal symptoms and dietary intervention. *Neuropsychobiology*. 2005;51(2):77–85. DOI: 10.1159/000084164
26. Trajkovski V., Petlichkovski A., Efinska-Mladenovska O., Trajkov D. et al. Higher plasma concentration of food-specific antibodies in persons with autistic disorder in comparison to their siblings. *Focus Autism Other Dev. Disabl.* 2008;23(3):176–85. DOI: 10.1177/1088357608320413
27. De Magistris L., Picardi A., Siniscalco D., Riccio M.P. et al. Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders. *BioMed Res. Int.* 2013;2013:729349. DOI: 10.1155/2013/729349
28. Jyonouchi H., Sun S., Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46(2):76–84. DOI: 10.1159/000065416
29. Vojdani A., Gushgari L. R., Vojdani E. Interaction between food antigens and the immune system: association with autoimmune disorders. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(3):102459. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102459
30. Roe K. How major fungal infections can initiate severe autoimmune disease. *Microb. Pathog.* 2021;161(Pt.A):105200. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105200
31. Vojdani A. Molecular mimicry as a mechanism for food immune reactivities and autoimmunity. *Altern. Ther. Health Med.* 2015;21(Suppl.1):34–45.
32. Vojdani A., Campbell A.W., Anyanwu E., Kashanian A. et al. Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: possible cross-reaction with encephalitogenic proteins from milk, *Chlamydia pneumoniae* and *Streptococcus* group A. *J. Neuroimmunol.* 2002;129(1–2):168–77. DOI: 10.1016/s0165-5728(02)00180-7
33. Sollid L.M., Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13(4):294–302. DOI: 10.1038/nri3407
34. Asadabadi M., Mohammadi M.R., Ghanizadeh A., Modabbernia A. et al. Celecoxib as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*. 2013;225(1):51–9. DOI: 10.1007/s00213-012-2796-8.
35. Malek M., Ashraf-Ganjouei A., Moradi K., Bagheri S. et al. Prednisolone as adjunctive treatment to risperidone in children with regressive type of autism spectrum disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin. Neuropharmacol.* 2020;43(2):39–45. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000382
36. Ayatollahi A., Bagheri S., Ashraf-Ganjouei A., Moradi K. et al. Does pregnenolone adjunct to risperidone ameliorate irritable behavior in adolescents with autism spectrum disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial? *Clin. Neuropharmacol.* 2020;43(5):139–45. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000405
37. Ghaleiha A., Alikhani R., Kazemi M.R., Mohammadi M.R. et al. Minocycline as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2016;26(9):784–91. DOI: 10.1089/cap.2015.0175
38. Звягин А. А., Бавыкина И. А. Эффективность безглютеновой диеты в терапии расстройств аутистического спектра у детей. *Педиатрия*. 2017;96(6):197–200. Zvyagin A.A., Bavykina I.A. Gluten-free diet effectiveness in treatment of autism spectrum disorders in children. *Pediatrics*. 2017;96(6):197–200. (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-197-200
39. Ghalichi F., Ghaemmaghami J., Malek A., Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World J. Pediatr.* 2016;12(4):436–42. DOI: 10.1007/s12519-016-0040-z
40. Varesio C., Grumi S., Zanaboni M.P., Mensi M.M. et al. Ketogenic dietary therapies in patients with autism spectrum disorder: facts or fads? A scoping review and a proposal for a shared protocol. *Nutrients*. 2021;13(6):2057. DOI: 10.3390/nu13062057
41. Yu Y., Huang J., Chen X., Fu J. et al. Efficacy and safety of diet therapies in children with autism spectrum disorder: a systematic literature review and meta-analysis. *Front. Neurol.* 2022;13:844117. DOI: 10.3389/fneur.2022.844117 

Поступила / Received: 02.09.2024

Принята к публикации / Accepted: 21.10.2024