

3  
НОМЕР

БОИЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

<http://www.elmag.uran.ru>

# БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Оренбургская область

Букобайские яры

Валиева Ж.А.



2023

**УЧРЕДИТЕЛЬ**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ

ОРЕНБУРГСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР

УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.896-053.2 : 591.434:577.121

*Л.М. Гордиенко, Д.М. Галактионова, Л.Ю. Лебедева,  
Ю.Е. Плужник, Т.А. Чернова*

## **ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛОМА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

*Цель.* Охарактеризовать состояние метаболома кишечника у детей с расстройством аутистического спектра.

*Материалы и методы.* Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (ф112/у) у 22 детей, находившихся на консультативном приеме врача-педиатра-гастроэнтеролога в ООО Медгард – Оренбург и Клинике адаптационной терапии ОрГМУ за 2019-2023 гг.

*Результаты.* Наши наблюдения по изучению метаболома кишечника у пациентов с РАС подтверждают наличие его изменений у пациентов с аутизмом по сравнению со здоровыми пациентами, что свидетельствует о связи нарушения микробиома кишечника с расстройством аутистического спектра.

*Заключение.* Ранняя диагностика РАС в младенческом и раннем возрасте и своевременная коррекция микробиоты кишечника ещё во внутриутробном периоде жизни в определённой степени могут повлиять на качество жизни ребёнка.

*Ключевые слова:* расстройство аутистического спектра (РАС), желудочно-кишечный тракт, микробиом, метаболом, ось мозг-кишечник, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК).

---

---

*L.M. Gordienko, D.M. Galaktionova, L.Y. Lebedeva, Y.E. Pluzhnik, T.A. Chernova*

## **CHARACTERISTICS OF THE INTESTINAL METABOLOM IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER**

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

*Aim.* To characterize the state of intestinal metabolism in children with autism spectrum disorders.

*Materials and methods.* A retrospective analysis of medical documentation (f112/y) was carried out in 22 children who were at the consultation of a pediatrician-gastroenterologist on the basis of Medgard - Orenburg LLC and the OrGMU Adaptation Therapy Clinic for 2019-2023.

*Results.* Our observations on the study of the intestinal metabolome in patients with ASD confirm the presence of its changes in patients with autism compared to healthy patients, which indicates a link between disorders of the intestinal microbiome and autism spectrum disorders.

*Conclusion.* Early diagnosis ASD in infancy and at an early age, timely correction of the intestinal microbiota even in the prenatal period of life to a certain extent can affect the quality of life of a child.

*Key words:* autism spectrum disorder (ASD), gastrointestinal, microbiome, metabolom, brain-gut axis, short-chain fatty acids (SCFAs).

## Введение

По оценкам ВОЗ в мире насчитывается около 67 млн человек с аутизмом. Каждый 68-й новорождённый имеет признаки расстройств аутистического спектра (РАС), а количество таких детей продолжает расти примерно на 14% в год. Согласно данным Минздрава России, встречаемость РАС у детей в возрасте до 2 лет составляет 5:10 000, в возрасте до 4 лет – 18:10 000 [1]. Частота встречаемости гастроинтестинальных расстройств у детей с РАС составляет 35-80%. Желудочно-кишечные симптомы (по оценке 6-GSI) имеют высокую корреляцию с тяжестью аутизма (по оценке АТЕС) -  $r = 0,59$ , ( $p < 0,001$ ) [2]. РАС – сложное мультисистемное заболевание, которое затрагивает обменные и нейробиологические процессы [1].

У детей, страдающих РАС и имеющих заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), отмечают такие особенности в поведении, как расчёсывание кожи, избирательность в еде, «капризность» при приёме пищи, постукивание по животу, надавливание на живот, трение животом об пол, руминация. Возможными причинами данного поведения являются гастроинтестинальные нарушения, чаще возникающие при гастроинтестинальной форме пищевой аллергии, гастроэзофагальной рефлюксной болезни, эозинофильном эзофагите, аномальном бактериальном росте, грибковом поражении отделов желудочно-кишечного тракта [3].

Высокая распространенность дисфункции ЖКТ при РАС и их значимая ассоциация со сложными поведенческими реакциями и сопутствующими психическими заболеваниями позволяют предположить, что существует связь между дисфункцией кишечника и головного мозга у значительной части таких детей. В основе этого лежат патофизиологические механизмы оси кишечник-мозг (Gut-Brain Axis) у пациентов с РАС. Одним из ключевых модуляторов связи между кишечником и мозгом при РАС является кишечный микробиом [2].

Ось микробиота-кишечник-мозг описывает двунаправленную физиологическую связь для обмена информацией между микробиотой, кишечником и мозгом [3].

Микробиота желудочно-кишечного тракта детей с аутизмом имеет большее количество *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bacteroidetes*, *Desulfovibrio*, *Caloramator* и *Sarcina*, а также более низкие уровни *Bifidobacterium* и *Firmicutes*, чем микробиота ЖКТ у детей-неаутистов. Кроме того, у детей-аутистов с симптомами поражения ЖКТ наблюдаются более низкие уровни

*Prevotella*, *Coprococcus* и *Veillonellaceae* в сравнении с детьми-аутистами без гастроинтестинальных симптомов [4].

Кишечная микробная ферментация пищевых волокон и резистентного крахмала приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), включая масляную, пропионовую и уксусную [5]. Эти метаболиты могут способствовать пролиферации эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, предотвращать атрофию эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника для поддержания нормального барьера слизистой оболочки и ингибировать выработку провоспалительных цитокинов, уменьшая таким образом общие воспалительные повреждения [6].

Ацетат повышает поглощение кислорода, кровообращение в слизистой оболочке кишечника, а проходя через печень, снова поступает в кровь и становится энергетическим субстратом для мышечной ткани, сердца, почек, головного мозга. Пропионат как метаболит кишечной микрофлоры участвует в энергообеспечении эпителия, обеспечивает антибактериальный эффект, регулирует пролиферацию и дифференцировку эпителия, блокирует адгезию патогенов к эпителию. Валериат образуется при действии кишечной микрофлоры на пищевые волокна и участвует в регуляции иммунного ответа и пролиферации кишечных стволовых клеток [11].

Кишечный метаболит модулирует созревание и функцию тканевых иммунных клеток центральной нервной системы, включая микроглию и астроциты. В частности, такие продукты метаболизма, как КЦЖК, проходя через энтероциты, могут активировать нейроны головного мозга и влиять на функции мозга через блуждающие нервы.

У детей с расстройством аутистического спектра наблюдается изменение гомеостаза КЦЖК, а именно более низкие их уровни: ацетата, пропионата, валериата и бутирата в копрофильтратах, что объясняет появление гастроинтестинальных симптомов.

Для улучшения состояния пациентов и восстановления функции ЖКТ целесообразно применение психобиотиков. Психобиотики (фактически, пробиотики) – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах способны оказывать благотворное влияние на психическое здоровье человека [7]. В качестве потенциальных психотропных пробиотиков рассматриваются многие микроорганизмы, включая бифидобактерии (*B. animalis*, *B. bifidum*, *B. longum*), лактобациллы (*L.*

*bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. paracasei*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*), а также другие бактерии (*S. thermophilus*, *B. coagulans*, *C. butyricum* и др.). Производство КЦЖК этими бактериями потенциально является важным регуляторным эффектором пролиферации эпителия в кишечнике [8-10].

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (ф112/у) у 22 детей, находившихся на консультативном приеме врача-педиатра-гастроэнтеролога в ООО Медгард – Оренбург и Клинике адаптационной терапии ОрГМУ за 2019 - 2023 годы.

Математико-статистическая обработка данных проведена с использованием программы Microsoft Excel 10.0.

### Результаты и обсуждения

Возрастно-половая характеристика наблюдаемых детей представлена на рисунке 1): в возрасте от 1 года до 3 лет – 21,0%, в возрасте от 4 до 6 лет – 59,1%, в возрасте от 7 до 13 лет – 19,9%; 18 мальчиков (81%) и 4 девочки (19%). Девочек и мальчиков соответственно 1:4,5 (рис.2).

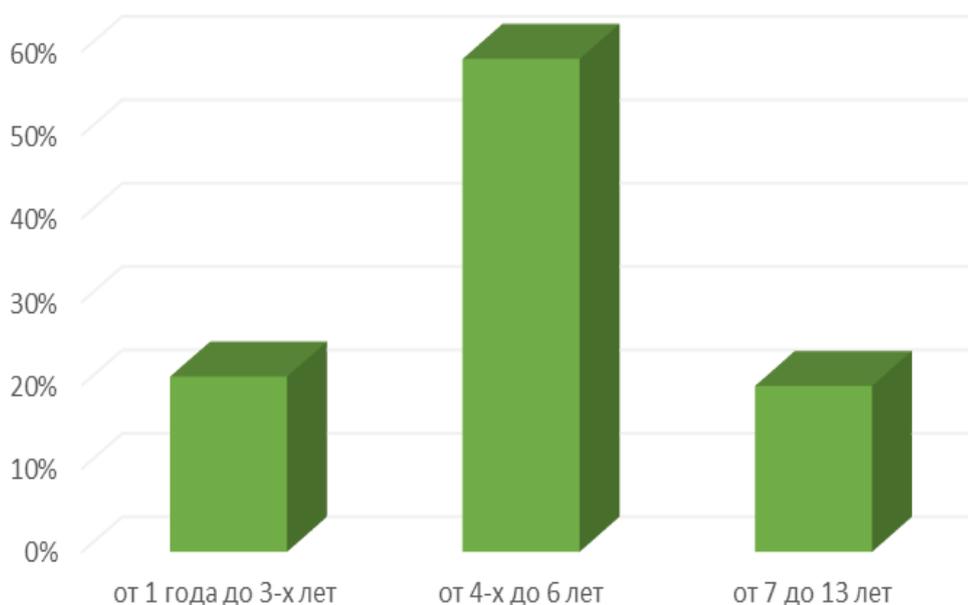


Рис. 1. Характеристика обследуемых детей по возрасту.

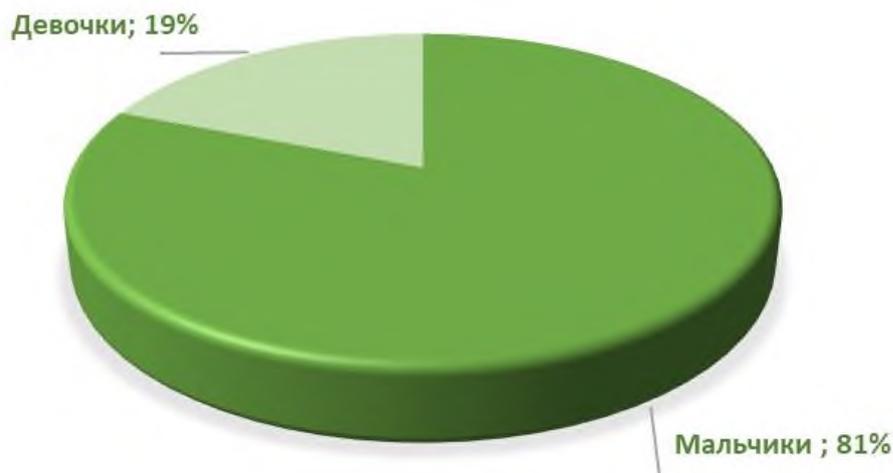


Рис. 2. Характеристика обследуемых детей по полу.

У обследованных детей среди заболеваний центральной нервной системы преобладали расстройства аутистического спектра – 81%, на втором и третьем местах находились задержка психоречевого развития (ЗПРР) – 36% и ДЦП – 18%, в меньшем количестве были представлены органическое поражение головного мозга – 16% и микроцефалия – 4% (рис. 3).

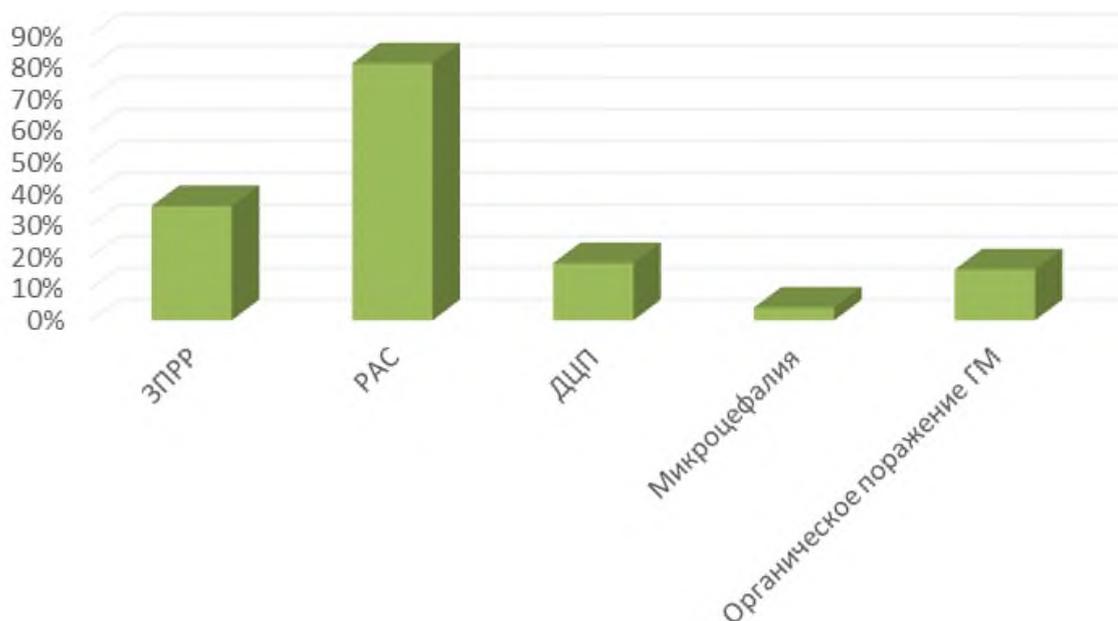


Рис. 3. Структура нозологических форм, выявленных у обследованных детей.

Выявлены особенности гастроэнтерологического статуса у детей с поражением центральной нервной системы (рис. 4): функциональный запор (56%), хронический запор (12%), абдоминальный болевой синдром, вздутие

живота (27,6%), болевой синдром при опорожнении (13,4%), синдром руминации (14,8%).

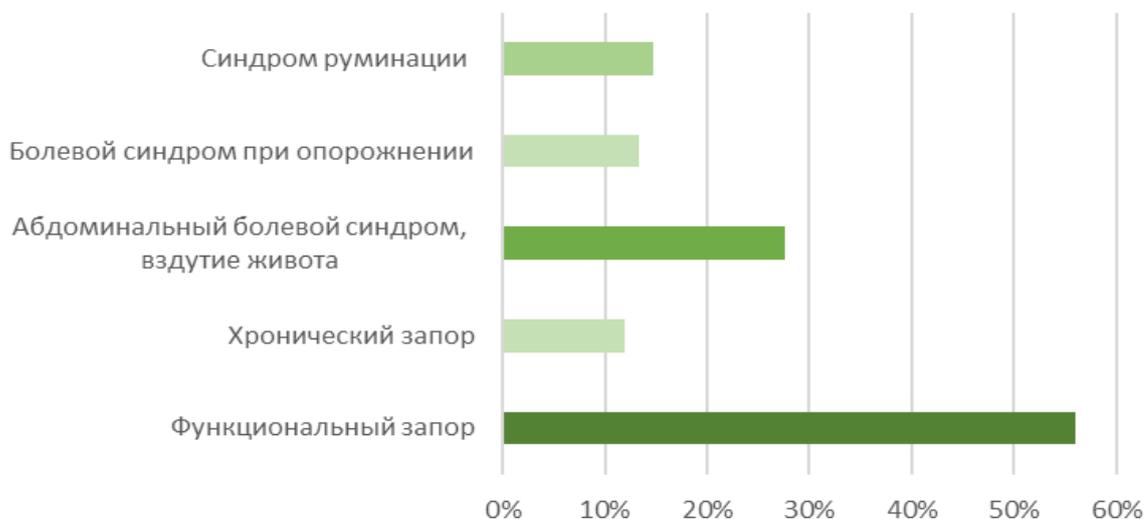


Рис. 4. Особенности гастроэнтерологического статуса у детей с поражением ЦНС.

У детей, имеющих расстройство аутистического спектра, в 36% случаев наблюдается повышение уровня фекального кальпротектина от 103 мкг/г до 1000 мкг/г, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса в толстом кишечнике. Это напрямую связано с составом микробиоты и характером метаболома кишечника (рис. 5).

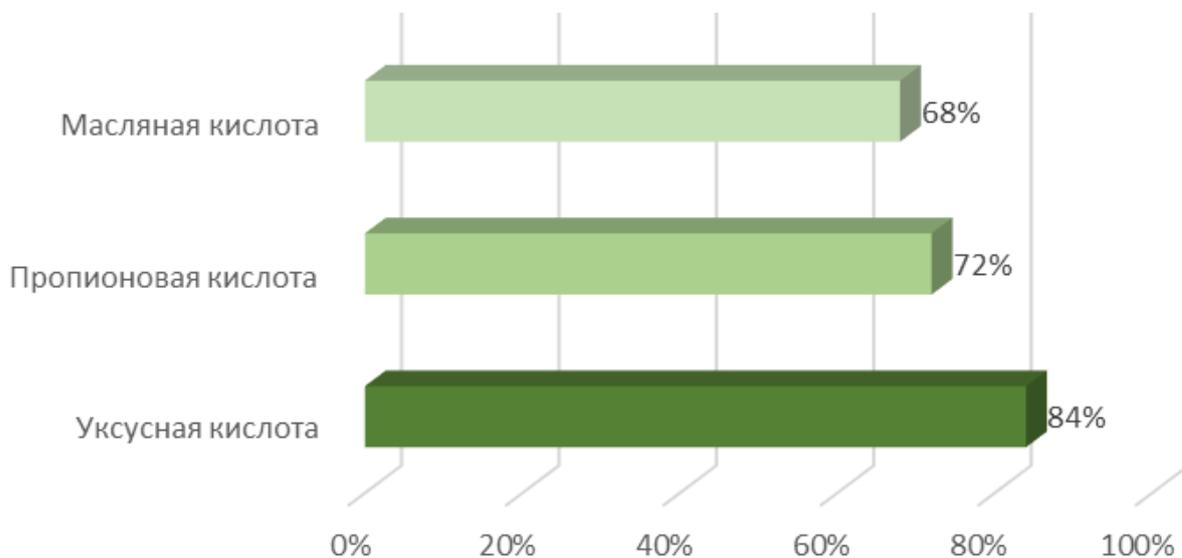


Рис. 5. Характеристика метаболомного статуса кишечника у детей с РАС.

При нарушениях микробиоты кишечника у детей с РАС (n=18), проходивших исследование на предмет выявления в копрофильtrate короткоцепочечных жирных кислот, установлены изменения гомеостаза микробных

метаболитов, а именно более низкие уровни КЦЖК: ацетата, пропионата и валериата в фекалиях. КЦЖК продуцирует микробиота кишечника при переваривании некоторых белков и полисахаридов растительного происхождения. Абсолютное содержание уксусной кислоты (С2) в копрофильтратах составило 1,053 мг/г (при  $N=5,88\pm 1.22$  мг/г); отмечалось ее снижение в 84% случаев; абсолютное содержание пропионовой кислоты (С3) – 0,018 мг/г (при  $N=1,79\pm 0,95$  мг/г); отмечалось снижение в 72% случаев; абсолютное содержание масляной кислоты (С4) – 0,012 мг/г (при  $N=1,75\pm 0,85$  мг/г); отмечалось снижение в 68% случаев (рис. 5).

### Заключение

Таким образом, наши наблюдения по изучению метаболома кишечника у пациентов с РАС подтверждают наличие его изменений у пациентов с аутизмом по сравнению со здоровыми детьми, что свидетельствует о связи нарушения микробиома кишечника с расстройством аутистического спектра.

Мы считаем, что ранняя диагностика РАС в младенческом и раннем возрасте, а также своевременная коррекция микробиоты кишечника ещё во внутриутробном периоде жизни в определённой степени могут повлиять на качество жизни ребёнка.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н., Глобенко Н.Э. Особенности пищевого статуса и питания детей с расстройствами аутистического спектра. Вопросы питания. 2021. 5 (90): 67–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-67-76>.
2. Virginia Saurman<sup>1</sup>, Kara G. Margolis<sup>1</sup>, Ruth Ann Luna. Autism Spectrum Disorder as a Brain Gut Microbiome Axis Disorder. Dig Dis Sci. 2020. 65(3): 818–828. DOI:10.1007/s10620-020-06133-5.
3. Piranavie Srikantha, M. Hasan Mohajeri. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. 2019. 20(9): 2115. doi: 10.3390/ijms20092115.
4. 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>
5. Hu J., Lin S., Zheng B., Cheung P. C. K. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2018. 58(8): 1243–1249. doi: 10.1080/10408398.2016.1245650.
6. Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, Garssen J, Folkerts G, Henricks PAJ. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. Eur J Pharmacol. 2018. 831: 52–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.05.003>.
7. Андреева И.В., Толпыго А.В., Андреев В.А., Азизов И.С., Гольман И.А., Осипова Н.Н., Привольнев В.В., Стецюк О.У., Соколовская В.В. Психобиотики: новое направление в психофармакологии, или как бактерии влияют на наш мозг? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. 2 (24): 108-133. DOI: 10.36488/смас.2022.2.108-133
8. Cheng L.H., Liu Y.W., Wu C.C., Wang S., Tsai Y.C. Psychobiotics in mental health, neuro-

- degenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal.* 2019. 27(3): 632-648. DOI: 10.1016/j.jfda.2019.01.002.
9. Gualtieri P., Marchetti M., Cioccoloni G., De Lorenzo A., Romano L., Cammarano A. Psychobiotics regulate the anxiety symptoms in carriers of allele A of IL-1 $\beta$  gene: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Mediators Inflamm.* 2020; 1-11. DOI: 10.1155/2020/2346126.
  10. Vaghef-Mehrabany E., Maleki V., Behrooz M., Ranjbar F., Ebrahimi-Mameghani M. Can psychobiotics moodify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Clin Nutr.* 2020. 39(5):1395-1410. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.06.004.
  11. Aiden Haghikia et al. Propionic Acid Shapes the Multiple Sclerosis Disease Course by an Immunomodulatory Mechanism. *Cell.* 2020. 180 (6): 1067-1080.

Поступила 04.09.2023 г.

(Контактная информация: Гордиенко Любовь Михайловна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии» ОрГМУ; адрес: 460014, Оренбург, ул. Советская, 6; Тел.: +79033927089; e-mail: gordienkolmoren@mail.ru).

---

---

## REFERENCES

1. Tkachuk E.A., Martynovich N.N., Globenko N.E. Osobennosti pishchevogo statusa i pitaniya detej s rasstrojstvami autisticheskogo spektra. *Nutrition issues.* 2021. 5 (90): 67–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-67-76>.
2. Virginia Saurman<sup>1</sup>, Kara G. Margolis<sup>1</sup>, Ruth Ann Luna. Autism Spectrum Disorder as a Brain Gut Microbiome Axis Disorder. *Dig Dis Sci.* 2020. 65(3): 818–828. DOI:10.1007/s10620-020-06133-5.
3. Piranavie Srikantha, M. Hasan Mohajeri. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. 2019. 20(9): 2115. doi: 10.3390/ijms20092115.
4. 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>.
5. Hu J., Lin S., Zheng B., Cheung P. C. K. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2018. 58(8): 1243–1249. doi: 10.1080/10408398.2016.1245650.
6. Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, Garssen J, Folkerts G, Henricks PAJ. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2018. 831: 52–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.05.003>.
7. Andreeva I.V., Tolpygo A.V., Andreev V.A., Azizov I.S., Golman I.A., Osipova N.N., Privolnev V.V., Stetsyuk O.U., Sokolovskaya V. .IN. Psihobiotiki: novoe napravlenie v psihofarmakologii, ili kak bakterii vliyayut na nash mozg? *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2022. 2 (24):108-133. DOI: [10.36488/cmasc.2022.2.108-133](https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.2.108-133).
8. Cheng L.H., Liu Y.W., Wu C.C., Wang S., Tsai Y.C. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal.* 2019. 27(3): 632-648. DOI: 10.1016/j.jfda.2019.01.002.
9. Gualtieri P., Marchetti M., Cioccoloni G., De Lorenzo A., Romano L., Cammarano A., et al. Psychobiotics regulate the anxiety symptoms in carriers of allele A of IL-1 $\beta$  gene: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Mediators Inflamm.* 2020: 1-11. DOI: 10.1155/2020/2346126.
10. Vaghef-Mehrabany E., Maleki V., Behrooz M., Ranjbar F., Ebrahimi-Mameghani M. Can psychobiotics moodify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and

synbiotics. Clin Nutr. 2020. 39(5): 1395-1410. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.06.004.

11. Aiden Haghikia et al. Propionic Acid Shapes the Multiple Sclerosis Disease Course by an Immunomodulatory Mechanism. Cell. 2020. 180 (6): 1067-1080.

**Образец ссылки на статью:**

Гордиенко Л.М., Галактионова Д.М., Лебедева Л.Ю., Плужник Ю.Е., Чернова Т.А. Характеристика метаболома кишечника у детей с расстройством аутистического спектра. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2023. 3. 9 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2023-3/Articles/LMG-2023-3.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2023-13001