

На правах рукописи

СМОЛКО НАТАЛИЯ АНДРЕЕВНА

**ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА
НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВОМ
АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Файзуллина Резеда Абдулахатовна**

Официальные оппоненты:

Звягин Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новикова Валерия Павловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней имени профессора В.В. Юрьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49Б) и на сайте организации (<https://kazangmu.ru>).

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Расстройство аутистического спектра (РАС) относится к числу наиболее распространенных нарушений нейropsychического развития и представляет особую значимость в педиатрической практике. Согласно результатам Global Burden of Disease Study 2021, опубликованным в 2025 г., распространенность РАС в мире составляет 1 случай на 127 человек (61,8 млн человек), что определяет высокую медико-социальную значимость проблемы. Несмотря на многочисленные исследования, этиология и патогенез РАС остаются недостаточно изученными (Чернов А.Н., 2020; Ступак В.П., 2024). В последние годы особое внимание уделяется исследованию оси «микробиота–кишечник–мозг» как одному из возможных механизмов, связанных с формированием и выраженностью симптомов РАС (Mishra A.P., 2025; Zhong H., 2026). У детей с РАС чаще выявляются нарушения пищевого поведения, заболевания желудочно-кишечного тракта, изменения состава кишечной микробиоты (Al-Beltagi M., 2021; Vernocchi P., 2022), ассоциированные с нарушением кишечного барьера и особенностями иммунного ответа (De Magistris L., 2010; Generoso J.S., 2021). Данные нарушения способны оказывать влияние на выраженность основных симптомов РАС посредством модуляции оси «микробиота–кишечник–мозг». В связи с этим активно изучаются различные подходы к коррекции нарушений со стороны кишечной микробиоты и кишечного барьера, включая диетотерапию, применение про-, пре- и синбиотиков. Действующие клинические рекомендации акцентируют внимание на диагностике и коррекции нервно-психических симптомов, при этом сопутствующие нарушения микробиоты, пищевого поведения, а также желудочно-кишечная патология освещены в меньшей степени (Клинические рекомендации, 2024). Отсутствие единых подходов к оценке состояния кишечной микробиоты, кишечного барьера и эффективности проводимой коррекции у детей с РАС ограничивает применение данных методов в практике. Возникает необходимость комплексного изучения взаимосвязей между особенностями питания и пищевым поведением, состоянием кишечной микробиоты, кишечного барьера и клиническими проявлениями РАС, а также разработки персонализированных подходов к коррекции выявленных нарушений.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время опубликовано значительное количество исследований, посвященных изучению кишечной микробиоты при РАС (Alharthi A., 2022; Góralczyk-Bińkowska A., 2022). У детей с РАС выявляются изменения ее состава по сравнению с нейротипичными детьми, однако результаты отдельных исследований существенно различаются, а единый микробный профиль, характерный для РАС, до сих пор не определен (Lewandowska-Pietruszka Z., 2023). Отдельные работы посвящены изучению влияния пищевого поведения, питания, заболеваний желудочно-кишечного тракта на состояние кишечной микробиоты у детей с РАС (Luna R.A., 2016; Berding K., 2018). Однако данные о взаимосвязях между составом микробиоты, состоянием кишечного барьера, пищевым поведением и выраженностью основных симптомов РАС остаются ограниченными. Недостаточно изучена связь маркеров кишечной проницаемости и воспаления с особенностями кишечной микробиоты у пациентов с РАС. Ограничено число проспективных исследований, посвященных динамике состава микробиоты и состояния кишечного барьера на фоне комплексной коррекции, включающей диетотерапию и применение про-, пре- и синбиотиков. Недостаточно полно представлена информация о лабораторных и микробиологических показателях, отражающих динамику состояния кишечного барьера и микробиоты на фоне коррекции у детей с РАС.

Таким образом, сохраняется ряд нерешенных вопросов: отсутствуют единые представления об изменениях кишечной микробиоты при РАС, недостаточно изучены взаимосвязи между пищевым поведением, составом микробиоты и состоянием кишечного барьера, не определены показатели, позволяющие объективно оценивать изменения состояния кишечного барьера и кишечной микробиоты на фоне комплексной коррекции у детей с РАС. Это обуславливает необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования: совершенствование подходов к коррекции нарушений микробиоты кишечника и его барьера у детей с РАС на основе изучения состава микробиоты, маркеров кишечной проницаемости и воспаления.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности питания и пищевого поведения у детей с РАС.
2. Изучить взаимосвязь особенностей питания и пищевого поведения с состоянием микробиоты кишечника и кишечного барьера у детей с РАС.

3. Оценить состав микробиоты кишечника, показатели кишечной проницаемости и кишечного воспаления у детей с РАС в зависимости от особенностей нервно-психического развития.

4. Предложить способы коррекции микробиоты кишечника, кишечного барьера и рациона питания у детей с РАС.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка состава кишечной микробиоты и состояния кишечного барьера у детей с РАС с учетом особенностей питания и пищевого поведения, показателей нервно-психического развития, наличия сопутствующей патологии.

Впервые описано, что дети с РАС по сравнению с контрольной группой до и после коррекции рациона питания и применения синбиотика имеют нарушения микробиоты в виде высокой относительной численности таксонов, обладающих провоспалительными свойствами (*Prevotella*, *Methanobrevibacter*, *Sarcina*, RF39) и дисбаланс продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) со снижением бутират-продуцентов (*Roseburia*, *Eubacterium xylanophilum* group, *Eubacterium ventriosum* group).

Впервые установлено, что комплексная коррекция, включающая индивидуальные рекомендации по питанию и применение синбиотика, сопровождается снижением кишечной проницаемости у детей с РАС за счет уменьшения уровня фекального зонулина (ФЗ), наиболее выраженным на фоне ротационной диеты, и ассоциируется с улучшением показателей нервно-психического развития.

Установлены положительные корреляции между уровнями фекального кальпротектина (ФК), ФЗ и относительной численностью бактерий рода *Dorea* и *Streptococcus*, ассоциированных с провоспалительными свойствами.

Впервые выявлено, что отсутствие стабильного зрительного контакта, выраженные нарушения речевого развития и преимущественно невербальный способ обращения ко взрослому у детей с РАС ассоциированы с более низким альфа-разнообразием и меньшей представленностью потенциально протективных и КЦЖК-продуцирующих таксонов кишечной микробиоты.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате исследования были получены данные о состоянии микробиоты кишечника и кишечного барьера у детей с РАС, их взаимосвязи с особенностями пищевого поведения, показателями нервно-психического развития, сопутствующей соматической патологией.

На основании полученных результатов оценки состава микробиоты кишечника с использованием метода секвенирования 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (16S рРНК), состояния кишечного барьера путем определения ФК и ФЗ была проведена коррекция питания (ротационная или элиминационная диета) в течение 6 месяцев, применялся длительный курс синбиотики в течение 1,5 месяцев. Это легло в основу практических рекомендаций по коррекции рациона питания, состава микробиоты кишечника и кишечной проницаемости с учетом особенностей нервно-психического развития детей с РАС.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проводилось с использованием общенаучных подходов в соответствии с поставленными целью и задачами. При выполнении работы применяли общеклинические, лабораторные, аналитические, статистические методы, теоретическая и методологическая основа которых базируется на данных исследований отечественных и зарубежных ученых.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей с РАС выявлены особенности состава кишечной микробиоты и состояния кишечного барьера, указывающие на наличие взаимосвязей в рамках оси «микробиота–кишечник–мозг».
2. Отдельные показатели нервно-психического развития детей с РАС ассоциированы со снижением альфа-разнообразия кишечной микробиоты.
3. Комплексная коррекция (диета и синбиотик) ассоциируется со снижением кишечной проницаемости у детей с РАС в большей степени за счет соблюдения ротационной диеты.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объемом выборки (96 детей с РАС), а также использованием современных методов статистической обработки. Результаты диссертационной работы были представлены на 24-й Российской научной конференции «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии и питания» (Санкт-Петербург, 2023); XI, XIII Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2024, 2026); X Международном форуме по педагогическому образованию «Исследовательская трансформация педагогического образования: традиции как основа для инноваций» (Казань, 2024); III, IV Международной научно-практической конференции «АУТИЗМ: МЫ ВМЕСТЕ!», «Перспективы

и особенности развития практик социализации и интеграции детей с расстройствами аутистического спектра» (Казань, 2024, 2025); XXXIII Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2026); XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2026); VI Всероссийской конференции с международным участием «Персонализированная психиатрия, наркология и неврология», посвященной 80-летию академика РАН В.В. Новицкого (Санкт-Петербург, 2026).

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 2 – в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS, Web of Science. Получены 2 свидетельства государственной регистрации баз данных.

Результаты исследования внедрены в работу кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ГАУЗ «Детская городская поликлиника №9» г. Казани.

Личный вклад автора

Данные получены при личном участии автора на всех этапах научного исследования: анализ и написание обзора литературы, составление дизайна исследования, формулировка цели и задач научного исследования, выбор используемых методов, опрос и сбор анамнестических данных, оформление публикаций по полученным результатам. Автором сформулированы основные научные положения работы, заключительные выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 143 страницах, состоит из введения, обзора литературы, глав «материал и методы», «результаты», заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 265 источников, из них 218 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 28 таблицами, 8 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование включено 135 детей в возрасте от 3 до 8 лет: 96 детей с РАС и 39 условно здоровых детей контрольной группы. Отбор проводился на базе специального (коррекционного) детского сада для детей с РАС «Мы вместе» ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (КФУ) (зав. детским садом, к.п.н., доц. Садретдинова Э.А.).

Критерии включения: возраст 3–8 лет, наличие диагноза РАС для основной группы, информированное согласие, отсутствие декомпенсированной хронической и аутоиммунной патологии, отсутствие приема антибактериальных препаратов, про-, пре- и синбиотиков не менее чем за месяц до обследования.

Критерии невключения: возраст вне диапазона 3–8 лет, отсутствие диагноза РАС для основной группы, декомпенсированная сопутствующая хроническая и аутоиммунная патология, прием антибактериальных препаратов, про-, пре- и синбиотиков менее чем за месяц до обследования.

На первом этапе проспективного исследования детям с РАС и контрольной группе выполнялись сбор анамнеза, осмотр, анкетирование по наличию желудочно-кишечных симптомов, особенностям питания. Всем детям проводили оценку пищевого поведения по показателям избирательности, наличию пищевых стереотипий, сенсорно-оральной чувствительности (рвотный рефлекс на вкус/вид/запах пищи), пищевой неофобии и разнообразия рациона. Для детей с РАС учитывались показатели нервно-психического развития (НПР): наличие зрительного контакта, выраженность нарушений речевого развития, сформированность навыков самообслуживания, развитие мелкой моторики, особенности коммуникации (способ обращения ко взрослому), а также наличие агрессии и/или аутоагрессии. По завершении этапа были сформированы группа РАС1 (n=96) и контрольная группа (n=39).

У всех участников исследовалась кишечная микробиота методом высокопроизводительного секвенирования V3–V4 региона гена 16S рРНК на платформе Illumina MiSeq. Таксономическое профилирование проводилось с использованием базы данных SILVA 138. Для оценки альфа-разнообразия анализировали индексы Симпсона, Шеннона, Чao1, количество вариантов последовательностей ампликонов (ASV) и филогенетическое разнообразие (PD). Секвенирование проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) «Мультиомиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии (ИФМиБ) ФГАОУ ВО КФУ (руководитель к.б.н., доц. Григорьева Т.В.).

Для оценки состояния кишечного барьера определяли уровни ФЗ и ФК методом иммуноферментного анализа (ИФА). Дополнительно оценивали концентрации общего иммуноглобулина Е (IgE) и специфических IgE к пищевым аллергенам в сыворотке крови (ИФА). Анализы проводили на базе НИЛ «OpenLab Генные и клеточные технологии» ИФМиБ ФГАОУ ВО КФУ (руководитель д.б.н., проф. Ризванов А.А.).

Детям группы РАС1 назначался синбиотик, содержащий *Lactobacillus casei* PXN 37, *Lactobacillus rhamnosus* PXN 54, *Streptococcus thermophilus* PXN 66, *Lactobacillus acidophilus* PXN 35, *Bifidobacterium breve* PXN 25, *Bifidobacterium infantis* PXN 27, *Bifidobacterium longum* PXN 30 в количестве 1 миллиард (1×10^9) КОЕ/сашет, фруктоолигосахариды 990 мг, 1 раз в день на 1,5 месяца. С целью коррекции кишечной микробиоты и кишечного барьера, пищевого поведения, нервно-психических симптомов детям группы РАС1 проводилась диетотерапия в течение 6 месяцев. На основании клинических данных группе РАС1 назначалась ротационная (n=74; 77,1%) или элиминационная (n=17; 17,7%) диета. Ротационная диета предполагала употребление продуктов одной группы не чаще 1 раза в 3–4 дня (преимущественно продукты, содержащие глютен и казеин), а также расширение рациона с увеличением пищевых волокон. Элиминационная диета (исключение глютена и/или казеина) продолжалась/назначалась детям с выраженными поведенческими нарушениями (агрессия, возбуждение), предположительно связанными с употреблением этих продуктов. Пятерым (5,2%) детям диета не требовалась.

На втором этапе проспективного исследования через 6 месяцев проводилось повторное клиническое и лабораторное обследование (секвенирование 16S рРНК, определение ФК, ФЗ) детей с РАС. По завершении была сформирована группа РАС2 (n=60), которая соблюдала рекомендации по питанию и приему синбиотика.

Исследование выполнено в рамках Гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (№2/22-6 от 01.08.2022, НИР 69-023-202), а также за счет средств субсидии, выделенной ФГАОУ ВО КФУ для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности, проект №FZSM-2023-0011. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол №11 от 19.12.2023).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ R v.3.6.3 (RStudio v.1.1.463) и StatTech v.4.13.0. Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели

представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (МКИ). Для сравнения независимых групп использовали U-критерий Манна–Уитни, а также критерий Краскела–Уоллиса с post-hoc тестом Данна, для анализа динамики – критерий Уилкоксона. Анализ качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента Спирмена. Для множественных сравнений применяли поправку Бенджамини–Хохберга. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У детей с РАС по сравнению с контрольной группой чаще встречаются нарушения пищевого поведения: избирательность питания выявлена у 63,5% против 20,5% ($p < 0,001$), рвотный рефлекс на пищу у 28,1% против 7,7% ($p = 0,011$), выраженная пищевая неофобия у 21,8% против 0,0% ($p = 0,001$), скудный рацион по количеству продуктов у 63,5% против 17,9% ($p = 0,001$). Эти нарушения могут модулировать состав микробиоты кишечника.

Индексы альфа-разнообразия кишечной микробиоты не различались ($p > 0,05$) между группами РАС1 ($n = 96$), РАС2 ($n = 60$) и контрольной ($n = 39$) (рисунок 1). В группе РАС1 по сравнению с контрольной группой выявлена более высокая относительная численность таксонов с провоспалительным потенциалом: *Prevotella* ($p = 0,009$), *Sarcina* ($p = 0,005$), *Methanobrevibacter* ($p = 0,043$), RF39 ($p = 0,001$) и низкая – КЦЖК-продуцирующих *Roseburia* ($p = 0,032$) и *Eubacterium xylanophilum* group ($p = 0,015$). В группе РАС2 относительно контрольной группы сохранялись аналогичные изменения по *Prevotella*, *Sarcina*, *Methanobrevibacter*, RF39, *Eubacterium xylanophilum* group ($p < 0,05$), также отмечены значимо более низкие уровни КЦЖК-продуцирующих *Blautia* ($p = 0,021$) и *Eubacterium ventriosum* group ($p < 0,001$). Эти сдвиги характеризуют устойчивый дисбиотический профиль микробиоты кишечника детей с РАС относительно контрольной группы. Повышение NK4A214 group в РАС1 и РАС2 может рассматриваться как компенсаторная реакция микробиоты в ответ на дисбиотические изменения ($p < 0,05$).

Уровни ФЗ и ФК в группах РАС1, РАС2 и контрольной не различались ($p > 0,05$). В группе РАС1 выявлены положительные корреляции ФК и ФЗ с *Dorea* и *Streptococcus* ($r = 0,32–0,39$, $p < 0,05$), обладающими провоспалительной активностью, что позволяет рассматривать их в качестве микробных маркеров нарушений кишечного барьера.

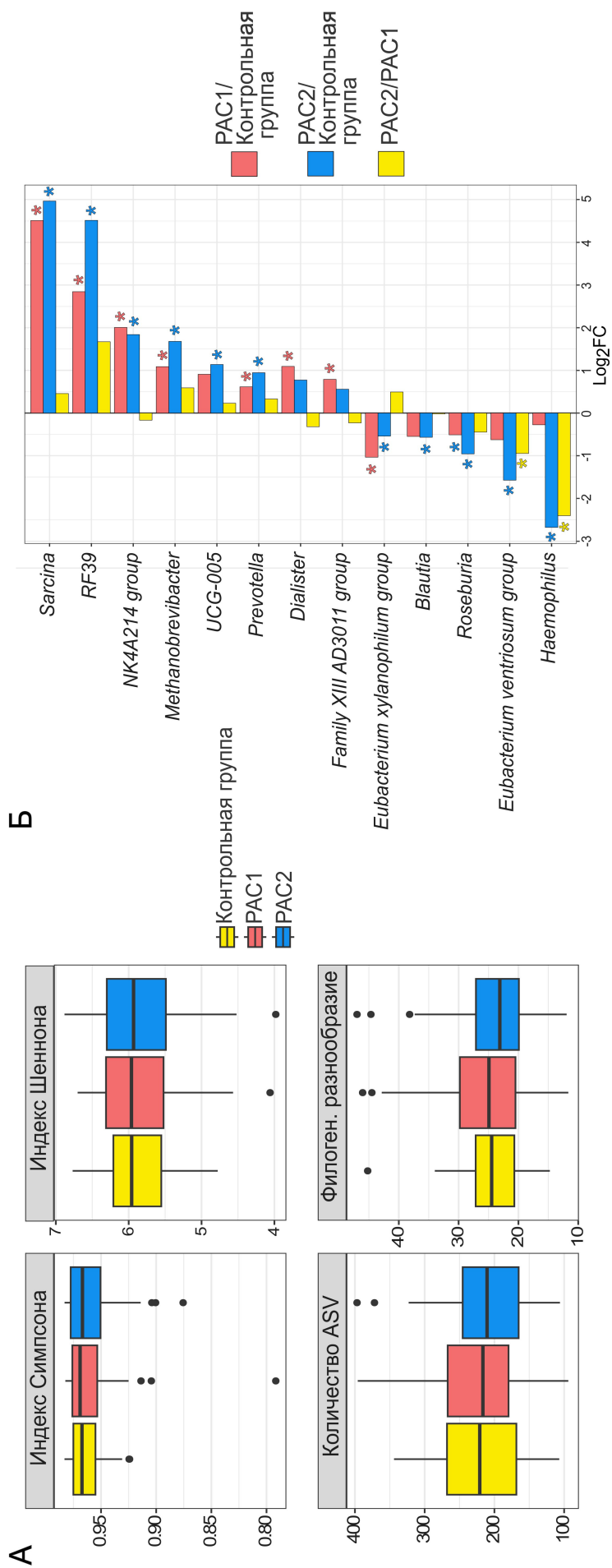


Рисунок 1 – Различия в альфа-разнообразии и относительной численности таксонов микробиоты кишечника в группах PAC1, PAC2, контрольной группы

А – Индексы альфа-разнообразия

Б – Относительная численность таксонов. Положительные значения соответствуют повышению численности таксонов в группе сравнения, отрицательные – снижению, * – $p < 0,05$

При парном сравнении PAC1 vs PAC2 (n=60) после коррекции (ротационная или элиминационная диета, синбиотик) выявлено снижение таксонов с провоспалительными свойствами: *Monoglobus*, *Ruminococcus gnavus* group и повышение бутират-продуцирующей *Lachnospiraceae* ND3007 group. Однако однозначной положительной перестройки не произошло: отмечалось повышение *Terrisporobacter* и *Sutterella*, снижение *Eubacterium ventriosum* group, что указывает на частичную коррекцию дисбиоза (таблица 1).

Таблица 1 – Различия в микробиоте кишечника при сравнении парных групп PAC1, PAC2 на фоне коррекции

Показатель	PAC1 (n=60)	PAC2 (n=60)	P
	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
Индекс Симпсона	0,97 [0,95; 0,98]	0,97 [0,95; 0,98]	0,510
Индекс Шеннона	5,96 [5,40; 6,31]	5,93 [5,50; 6,30]	0,650
Количество ASV	202,00 [174,00; 261,75]	210,50 [165,50; 245,50]	0,390
Филогенетическое разнообразие (PD)	25,29 [20,25; 31,48]	23,11 [19,57; 27,10]	0,100
Индекс Чао1	206,40 [175,92; 268,88]	211,90 [169,25; 249,93]	0,420
<i>Monoglobus</i>	0,39 [0,14; 1,09]	0,23 [0,07; 0,50]	0,009
<i>Terrisporobacter</i>	0,11 [0,00; 0,32]	0,25 [0,00; 0,71]	0,047
RF39	0,01 [0,00; 0,24]	0,05 [0,00; 0,33]	0,044
<i>Sutterella</i>	0,01 [0,00; 0,07]	0,01 [0,00; 0,21]	0,014
<i>Haemophilus</i>	0,02 [0,00; 0,16]	0,00 [0,00; 0,04]	0,039
<i>Eubacterium ventriosum</i> group	0,06 [0,00; 0,16]	0,02 [0,00; 0,08]	0,001
<i>Lachnospiraceae</i> ND3007 group	0,05 [0,00; 0,12]	0,06 [0,00; 0,26]	0,009
<i>Ruminococcus gnavus</i> group	0,00 [0,00; 0,07]	0,00 [0,00; 0,00]	0,027

Примечание: здесь и далее жирным шрифтом выделены статистически значимые различия; относительная численность таксонов представлена в %.

Парное сравнение детей, соблюдавших диету и синбиотик, установило снижение ФЗ (n=42) с 157,42 [90,53; 314,16] нг/мл до 112,53 [69,44; 180,22] нг/мл (p=0,018). Уровень ФК не изменился (p=0,657). Соответственно, комплексная коррекция ассоциировалась со снижением проницаемости тонкой кишки.

Пищевая избирательность, самая распространенная характеристика пищевого поведения детей с РАС, может влиять на состав микробиоты. В группе PAC1 с избирательностью (n=61) по сравнению с PAC1 (n=35) без нее выявлен более низкий уровень КЦЖК-продуцирующих *Clostridium sensu stricto* 1 (p=0,030) и *Clostridia* UCG-014 (p=0,002), а также RF39 (p=0,008) и *Sarcina* (p=0,045) (рисунок 2).

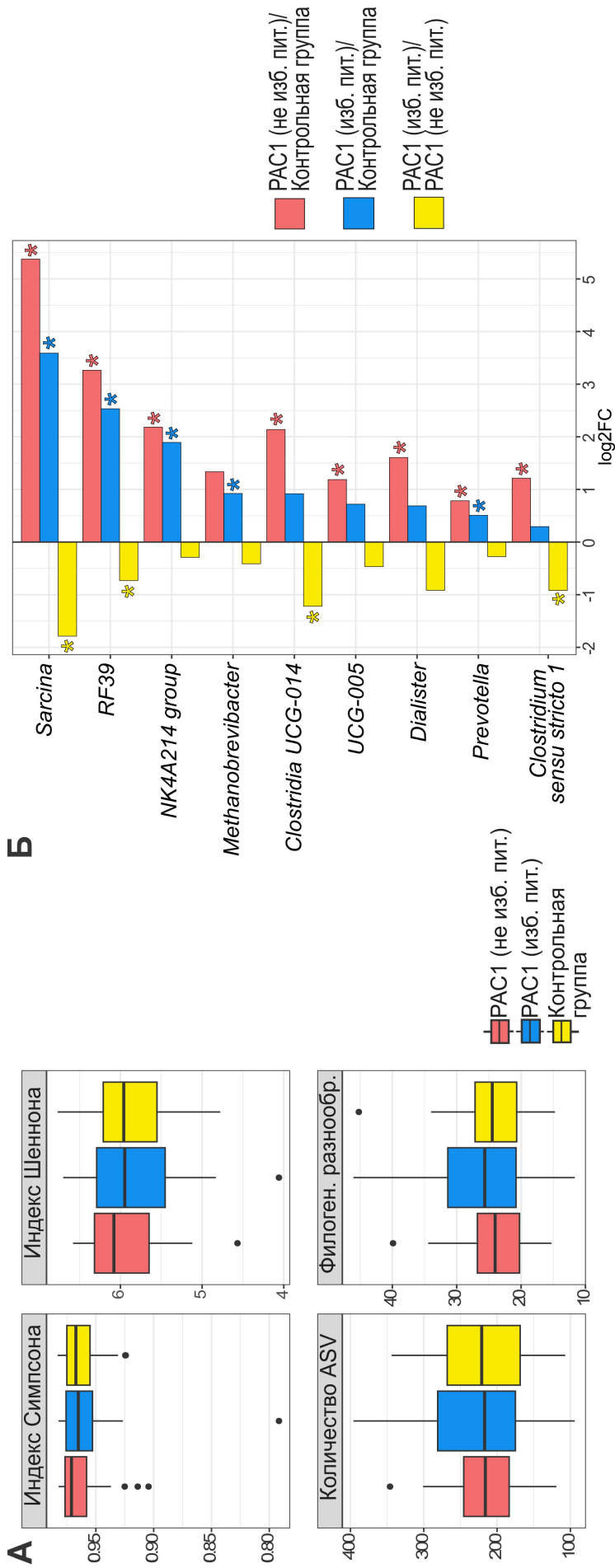


Рисунок 2 – Альфа- разнообразие и относительная численность таксонов микробиоты групп PAC1 на избирательном, не избирательном питании и контрольной группы

А – Индексы альфа-разнообразия. Б – относительная численность таксонов. Положительные значения соответствуют повышению численности таксонов в группе сравнения, отрицательные – снижению, * – $p < 0,05$

PAC1 (изб. пит.) – дети с PAC с избирательным питанием; PAC1 (не изб. пит.) – дети с PAC без избирательного питания

У детей с РАС без избирательности по сравнению с контрольной группой отмечались более высокие уровни КЦЖК-продуцирующих *Clostridia* UCG-014 и *Clostridium sensu stricto* 1 ($p<0,05$), что в условиях РАС указывает на связь разнообразного рациона с увеличением отдельных бутират-продуцентов. Установлена отрицательная корреляция *Clostridia* UCG-014 с избирательностью ($r=-0,32$; $p<0,05$). При этом обе подгруппы РАС вне зависимости от избирательности имели общий дисбиотический профиль по сравнению с контрольной группой: повышение *Prevotella*, *Sarcina*, RF39 и NK4A214 group ($p<0,05$).

Таким образом, избирательность не отменяет основных черт дисбиоза при РАС, но ассоциируется со снижением пула отдельных КЦЖК-продуцентов.

Ограничения по питанию могут модулировать состав микробиоты. На момент включения в исследование 13 (13,5%) детей с РАС уже соблюдали элиминационные диеты (безглютеновую, безказеиновую или их комбинацию). В данной подгруппе по сравнению с детьми группы РАС1 без диеты ($n=83$) установлена более высокая численность потенциальных бутират-продуцентов (*Butyricicoccus*, UCG-003) и низкая – *Ruminococcus*, *Erysipelatoclostridium*, ассоциированных с провоспалительными эффектами (таблица 2).

Таблица 2 – Различия в микробиоте кишечника подгрупп РАС1, находящихся на диете и без нее

Показатель	РАС1 (без диеты) n=83	РАС1 (на элиминационной диете) n=13	p
	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
Индекс Симпсона	0,97 [0,95; 0,98]	0,97 [0,96; 0,97]	0,728
Индекс Шеннона	5,96 [5,52; 6,30]	6,04 [5,58; 6,33]	0,704
Количество ASV	218,00 [179,50; 268,00]	212,00 [184,00; 244,00]	0,764
Филогенетическое разнообразие (PD)	25,39 [20,42; 30,14]	22,04 [20,78; 26,69]	0,224
Индекс Чао1	221,58 [181,00; 269,33]	213,00 [185,00; 245,00]	0,645
<i>Ruminococcus</i>	0,99 [0,46; 2,79]	0,53 [0,39; 0,62]	0,044
<i>Butyricicoccus</i>	0,20 [0,10; 0,48]	0,70 [0,20; 1,00]	0,016
UCG-003	0,08 [0,01; 0,21]	0,23 [0,14; 0,35]	0,023
<i>Erysipelatoclostridium</i>	0,03 [0,00; 0,10]	0,00 [0,00; 0,02]	0,031

Анализ ФК и ФЗ в сравниваемых группах установил, что группа РАС1 на элиминационных диетах имела более низкий уровень ФК ($n=13$), чем группа РАС1 без диеты ($n=80$, $p=0,023$).

Через 6 месяцев проанализирован микробиом 60 детей, которые придерживались ротационной (n=47) или элиминационной (n=13) диеты в сочетании с синбиотиком. Ротационная диета по сравнению с элиминационной характеризовалась более высоким уровнем *Erysipelotrichaceae* UCG-003 (p=0,029) – таксона, ассоциированного со здоровой микробиотой по данным литературы. В группе на элиминационной диете отмечались более высокие уровни *Lachnospiraceae* UCG-001, CAG-56, относящихся к КЦЖК-продуцирующему семейству *Lachnospiraceae*, и низкий уровень условно-патогенного рода *Streptococcus* (p=0,022), ассоциированного с РАС. Следует отметить, что группу на элиминационной диете преимущественно составили дети, уже длительно находившиеся на ней к моменту включения в исследование. Однако соблюдение ротационной диеты в течение 6 месяцев также привело к положительным изменениям микробиоты, что в сочетании с менее строгим характером позволяет рассматривать ее в качестве предпочтительного способа коррекции питания.

Парное сравнение групп РАС1 и РАС2 на ротационной диете (n=47) также определило особенности перестройки микробиоты (таблица 3).

Таблица 3 – Различия в микробиоте кишечника при парных сравнениях групп РАС на ротационной диете и синбиотике

Показатель	РАС1 (n=47)	РАС2 (n=47)	p
	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
Индекс Симпсона	0,96 [0,95; 0,98]	0,97 [0,95; 0,98]	0,700
Индекс Шеннона	5,81 [5,38; 6,25]	5,86 [5,48; 6,25]	0,780
Количество ASV	197,00 [170,00; 250,50]	209,00 [163,00; 241,00]	0,830
Филогенетическое разнообразие (PD)	25,45 [20,04; 31,38]	23,10 [19,52; 26,35]	0,120
Индекс Чao1	206,00 [173,00; 262,08]	209,38 [166,56; 249,46]	0,860
<i>Monoglobus</i>	0,43 [0,15; 1,09]	0,27 [0,07; 0,50]	0,016
<i>Sutterella</i>	0,01 [0,00; 0,07]	0,01 [0,00; 0,22]	0,021
<i>Butyricimonas</i>	0,00 [0,00; 0,12]	0,00 [0,00; 0,30]	0,038
<i>Eubacterium ventriosum</i> group	0,07 [0,00; 0,16]	0,02 [0,00; 0,08]	0,001
<i>Lachnospiraceae</i> ND3007 group	0,06 [0,00; 0,11]	0,07 [0,00; 0,26]	0,025

На фоне ротационной диеты в сочетании с синбиотиком в группе РАС2 динамика микробиоты имеет положительные черты: выявлено снижение *Monoglobus*, ассоциированного с повышением кишечной проницаемости и системным воспалением, и увеличение бутират-продуцентов *Butyricimonas*,

Lachnospiraceae ND3007 group. Однако сохранялись отдельные черты дисбиоза (снижение *Eubacterium ventriosum* group, повышение *Sutterella*), что не позволяет оценивать перестройку микробиоты на ротационной диете как однозначно положительную. При этом на ротационной диете (n=33) установлено наиболее выраженное снижение ФЗ с 185,05 [112,65; 352,30] нг/мл до 106,55 [66,40; 160,35] нг/мл ($p=0,001$), тогда как уровень ФК (n=44) значимо не изменился ($p=0,763$). Эти данные демонстрируют эффективность диетотерапии (особенно ротационной) в сочетании с синбиотиком в нормализации кишечной проницаемости.

Сопутствующая желудочно-кишечная патология не сопровождалась формированием принципиально отличного микробного профиля, однако ассоциировалась со снижением КЦЖК-продуцирующих *Coprobacter* и Lachnospiraceae NK4A136 group ($p<0,05$).

В рамках изучения состояния оси «микробиота–кишечник–мозг» анализ выявил ассоциации между составом микробиоты и отдельными показателями НПР у детей с РАС. Наиболее выраженные различия касались речевого развития, зрительного контакта и способа обращения ко взрослому.

Дети группы РАС1 с более выраженными речевыми нарушениями (n=74) имели статистически значимо более низкое альфа-разнообразие микробиоты: индекс Шеннона ($p=0,008$), количество ASV ($p=0,003$), PD ($p=0,019$) и индекс Чао1 ($p=0,003$) были ниже, чем в группе РАС1 с умеренными/легкими речевыми нарушениями (n=22). Также в первой группе отмечалось снижение потенциально протективных *Alistipes*, *Barnesiella*, *Odoribacter*, Lachnospiraceae UCG-010, Family XIII AD3011 group, *Coprobacter* ($p<0,05$). Установлена корреляция между развитием речи и уровнем *Alistipes* ($r=0,36$) и *Coprobacter* ($r=0,37$) ($p<0,05$).

Нарушение зрительного контакта в группе РАС1 (n=47) по сравнению со стабильным зрительным контактом (n=49) ассоциировалось с низким альфа-разнообразием (количество ASV ($p=0,004$), PD ($p=0,003$), индекс Чао1 ($p=0,005$)) и более низкой численностью таксонов с КЦЖК-продуцирующими свойствами: *Odoribacter*, *Butyricimonas*, CAG-56, UCG-003 ($p<0,05$). В этой же группе установлены более высокие уровни условно-патогенного *Streptococcus* ($p=0,046$) и КЦЖК-продуцирующего *Anaerostipes* ($p=0,030$) и более низкий уровень *Prevotella* ($p=0,007$). Выявлена корреляция зрительного контакта с PD ($r=0,30$; $p<0,05$).

Дети группы РАС1 с вербальным обращением (n=28) по сравнению с преимущественно невербальным (n=68) имели более высокие показатели альфа-разнообразия: индекс Симпсона ($p=0,027$), индекс Шеннона ($p=0,020$), количество ASV ($p=0,020$), индекс Чао1 ($p=0,027$), высокую относительную численность *Alistipes*, *Odoribacter*, Lachnospiraceae UCG-010, *Coprobacter*, UCG-

003 и низкую *Clostridium sensu stricto 1* ($p < 0,05$). Таким образом, у детей с РАС более высокое альфа-разнообразие и численность КЦЖК-продуцирующих таксонов ассоциированы с лучшими показателями речи, стабильным зрительным контактом и вербальным обращением, тогда как нарушения по этим показателям связаны с менее благоприятным микробным профилем.

Через 6 месяцев в группе РАС2 отмечалось улучшение мелкой моторики: доля детей с грубым дефицитом снизилась с 86,7% до 75,0% ($p = 0,005$). Проявления агрессии и аутоагрессии уменьшились у 7 (11,7%) детей ($p = 0,008$). Однако тип диеты (ротационная или элиминационная) не был связан с улучшением НПР ($p = 0,340$). Возможно, для выявления стойких ассоциаций необходимо более длительное соблюдение диетических рекомендаций.

У 24 детей с улучшением НПР изменения микробиоты были разнонаправленными: снижение *Streptococcus* ($p = 0,015$), повышение *Barnesiella* ($p = 0,037$), а также снижение *Blautia*, *Clostridium sensu stricto 1*, Family XIII AD3011 group и повышение *Sutterella* ($p < 0,05$). Таким образом, улучшение НПР сопровождается неоднозначной перестройкой микробиоты.

Уровни ФК и ФЗ не различались между подгруппами РАС1 с разными показателями НПР и контрольной группой ($p > 0,05$), корреляции средней и высокой силы с НПР отсутствовали. У детей с улучшением НПР значимой динамики ФК ($p = 0,315$) и ФЗ ($p = 0,135$) не было. Таким образом, прямая связь между кишечной проницаемостью/воспалением и тяжестью НПР не прослеживается.

Учитывая данные литературы о связи субклинической IgE-сенсibilизации с нарушением микробиоты и симптомами РАС, проводилось исследование общего и специфических IgE к пищевым аллергенам. Анализ не выявил значимого повышения IgE у детей с РАС относительно контрольной группы, по ряду пищевых аллергенов выявлено значимое снижение IgE.

Таким образом, соблюдение диеты, в особенности ротационной, в совокупности с длительным применением синбиотика позволяет рассматривать данный подход в коррекции кишечной проницаемости и, частично, микробиоты кишечника, как положительный вклад в комплексное сопровождение детей с РАС.

ВЫВОДЫ

1) Дети с РАС демонстрируют нарушения пищевого поведения в виде избирательности питания ($p < 0,001$), рвотного рефлекса на пищу ($p = 0,011$), ограниченности рациона по количеству употребляемых продуктов ($p = 0,001$) и пищевой неофобии ($p = 0,001$).

2) Микробиота кишечника детей с РАС характеризуется устойчивым дисбиотическим профилем: по сравнению с контрольной группой у них выявлена более высокая относительная численность таксонов с провоспалительным потенциалом (*Prevotella*, *Sarcina*, *Methanobrevibacter*, RF39), компенсаторное повышение NK4A214 group и более низкая численность *Roseburia* и *Eubacterium xylanophilum* group ($p < 0,05$), ассоциированных с продукцией КЦЖК. Вне зависимости от избирательности питания микробиота детей с РАС также характеризуется повышением *Prevotella*, *Sarcina*, RF39, однако внутри групп РАС избирательность питания ассоциирована с дополнительным снижением *Clostridium sensu stricto* 1 и *Clostridia* UCG-014, обладающих бутират-продуцирующим действием ($p < 0,05$).

3) Дети с более выраженными отклонениями по некоторым показателям нервно-психического развития (зрительный контакт, речевое развитие, способ обращения ко взрослому) имеют более низкие индексы альфа-разнообразия микробиоты и снижение таксонов, потенциально обладающих противовоспалительными и КЦЖК-продуцирующими свойствами: *Alistipes*, *Odoribacter*, *Coprobacter*, *Lachnospiraceae* UCG-010 ($p < 0,05$). Для каждого из перечисленных параметров выявлены специфические ассоциации с определенными таксонами.

4) Комплексная коррекция (диета и синбиотик) сопровождалась частичной перестройкой состава кишечной микробиоты у детей с РАС, включавшей разнонаправленные изменения отдельных таксонов при парном сравнении. Благоприятные изменения включали снижение *Monoglobus* ($p = 0,009$) и *Ruminococcus gnavus* group ($p = 0,027$), а также повышение *Lachnospiraceae* ND3007 group ($p = 0,009$), однако полной нормализации микробного профиля достигнуто не было.

5) Исходное длительное соблюдение элиминационных диет детьми с РАС ассоциировано с более низкими уровнями ФК ($p = 0,023$). Коррекция питания в сочетании с синбиотиком ассоциировалась с уменьшением кишечной проницаемости за счет снижения ФЗ ($p = 0,018$). Наиболее выраженное снижение уровня ФЗ ($p = 0,001$) отмечено на ротационной диете.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) С учетом влияния дисбиоза на ось «микробиота–кишечник–мозг» рекомендовано проводить курс синбиотика, содержащего штаммы *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus thermophilus* и фруктоолигосахариды, ежедневно в течение 1,5 месяцев у детей с РАС с целью улучшения показателей кишечного барьера.

2) Для коррекции рациона питания детей с РАС рекомендовано рассматривать ротационную диету с интервалом между употреблением продуктов одной группы не менее 3 – 4 дней.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Планируется дальнейшее наблюдение за детьми с РАС для установления взаимосвязей между характером питания, составом кишечной микробиоты, уровнем ее метаболитов (КЦЖК), цитокиновым профилем и разработки персонализированных подходов к коррекции выявленных нарушений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Смолко Н. А.** Особенности пищевого поведения у детей с расстройством аутистического спектра / Н. А. Смолко, Р. А. Файзуллина, Я. О. Мухамедшина // Вопросы детской диетологии. – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 5–11.
2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023622045 Российская Федерация. База данных анамнестических, соматических и биохимических показателей детей с расстройством аутистического спектра: №2023621775: заявл. 09.06.2023: опубл. 21.06.2023 / **Н. А. Смолко**, О. В. Куприянова, Р. А. Файзуллина [и др.]; заявитель ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.
3. **Смолко Н.А.** Паразитарные заболевания среди детей с расстройством аутистического спектра / Н.А. Смолко, Р.А. Файзуллина, Я.О. Мухамедшина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № S4. – С. 249.
4. Eating disorder in children: Impact on quality of life, with a spotlight on autism spectrum disorder / **N. A. Smolko**, R. I. Valiev, I. M. Kabdesh [et al.] // Nutr Res. – 2024. – № 123. – P. 38-52. doi: 10.1016/j.nutres.2023.12.006.
5. **Смолко Н.А.** Проблемы пищевого поведения у детей с расстройствами аутистического спектра / Н.А. Смолко, Р.А. Файзуллина, Я.О. Мухамедшина // Белые цветы: материалы XI Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 150-летию Н.А. Семашко. – Казань, 2024. – С. 1481-1482.
6. **Смолко Н. А.** Нарушение пищевого поведения у детей дошкольного и младшего школьного возраста с расстройством аутистического спектра и его клиническое значение / Н. А. Смолко, Р. А. Файзуллина, Я. О. Мухамедшина // Казанский медицинский журнал. – 2024. – Т. 105, № 3. – С. 407-423.
7. Пищевая гиперчувствительность среди детей с расстройством аутистического спектра / **Н. А. Смолко**, Р. А. Файзуллина, Я. О. Мухамедшина [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2025. – Т. 23, № 1. – С. 5-13.

8. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2025623257 Российская Федерация. База данных маркеров гиперчувствительности и анкетирования по особенностям питания детей с расстройством аутистического спектра (РАС): №2025622872: заявл. 30.06.2025: опубл. 06.08.2025 / Я. О. Мухамедшина, Р. А. Файзуллина, **Н. А. Смолко** [и др.]; заявитель ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

9. **Смолко Н.А.** Микробиота и метаболиты кишечника у детей с расстройствами аутистического спектра / Н.А. Смолко, Я.О. Мухамедшина // Российский педиатрический журнал. – 2025. – Т. 28, № S5. – С. 64-65.

10. Исследование уровней маркеров пищевой гиперчувствительности среди детей с расстройством аутистического спектра и их клиническое значение / **Н.А. Смолко**, Р.А. Файзуллина, Я.О. Мухамедшина [и др.] // Оптимальное питание – основа продолжительной и активной жизни. – Москва, 2025. – С. 642-645.

11. Цифровые технологии в комплексном мониторинге психического и соматического здоровья детей с расстройством аутистического спектра / **Н.А. Смолко**, Р.А. Файзуллина, Т.В. Григорьева [и др.] // Международный форум Kazan Digital Week – 2025. – Казань, 2025. – С. 1284-1291.

12. Влияние характера вскармливания на первом году жизни на формирование микробиоты кишечника у детей с расстройством аутистического спектра / **Н.А. Смолко**, Р.А. Файзуллина, М.И. Маркелова, Я.О. Мухамедшина // Материалы XXXIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва, 2026. – С. 74-76.

13. Микробиота кишечника и особенности пищевого поведения у детей с расстройством аутистического спектра / **Н.А. Смолко**, Р.А. Файзуллина, М.И. Маркелова [и др.] // Белые цветы: материалы XIII Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 250-летию К.Ф. Фукса и 100-й студенческой научно-практической конференции. – Казань, 2026. – С. 1558-1559.

14. Особенности состава кишечной микробиоты и ее метаболитов у детей с расстройствами аутистического спектра / **Н.А. Смолко**, Р.А. Файзуллина, Я.О. Мухамедшина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатр. – 2026. – Т. 71, № 2. – С. 57-65.

15. Особенности таксономического состава микробиоты кишечника у детей с расстройством аутистического спектра / **Н.А. Смолко**, Р.А. Файзуллина, Я.О. Мухамедшина [и др.] // Практическая медицина. – 2026. – Т. 24, № 2. – С. 46-52.

16. Influence of Eating Behavior and Dietary Patterns on Gut Microbiota Formation in Children with Autism Spectrum Disorder / **N.A. Smolko**, M.I.

Markelova, G.E. Synbulatova [et al.] // *Nutrients*. – 2026. – Vol. 18, № 10. – P. 1506.
doi: 10.3390/nu18101506.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИФА – иммуноферментный анализ

КОЕ – колониеобразующая единица

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

Me – медиана

МКИ – межквартильный интервал

НПР – нервно-психическое развитие

РАС – расстройство аутистического спектра

ФЗ – фекальный зонулин

ФК – фекальный кальпротектин

16S рРНК – 16S рибосомальная рибонуклеиновая кислота

ASV – Amplicon Sequence Variant (вариант последовательности ампликона)

IgE – иммуноглобулин E

log2FC – log2 fold change (логарифм отношения средних значений)

PD –Phylogenetic Diversity (филогенетическое разнообразие)