

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Смолко Наталия Андреевна

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

3.1.21 – педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Р.А. Файзуллина

Казань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЕГО РАЗВИТИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Особенности питания и пищевого поведения при РАС.....	15
1.2 Микробиота кишечника как звено патогенетической связи с РАС	21
1.3 Педиатрические аспекты коррекции здоровья детей с РАС.....	24
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1 Объект исследования	28
2.2 Общая характеристика обследованных детей	34
2.3 Методы исследования	41
2.3.1 Клинико-лабораторные методы исследования	41
2.3.2 Методы диагностики микробиоты кишечника.....	42
2.3.3 Методы оценки состояния кишечного барьера.....	44
2.3.4 Определение общего IgE и специфических IgE к пищевым аллергенам.....	45
2.4 Методы статистической обработки данных.....	46
Глава 3 ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА У ДЕТЕЙ С РАС.....	48
3.1 Сравнительная характеристика микробиоты кишечника у детей с РАС до и после коррекции и контрольной группы.....	48
3.2 Состав кишечной микробиоты и особенности питания	51
3.3 Оценка состояния кишечного барьера у пациентов с РАС	58
3.3.1 Маркеры кишечной проницаемости и кишечного воспаления при сравнении групп РАС и контрольной группы.....	58
3.3.2 Связь маркеров кишечной проницаемости и кишечного воспаления с диетой.....	59
3.4 Микробиота кишечника детей с РАС и сопутствующая патология.....	60
Глава 4 СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И СОСТОЯНИЕ	

КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЯХ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ.....	64
4.1 Взаимосвязь микробиоты кишечника и показателей НПР.....	64
4.2 Динамика показателей НПР на фоне коррекции питания и синбиотика...	69
4.3 Динамические изменения микробиоты кишечника у детей с улучшением НПР.....	70
4.4 Маркеры кишечной проницаемости и кишечного воспаления и их связь с НПР.....	71
ГЛАВА 5 ОБЩИЙ IgE И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ IgE К ПИЩЕВЫМ АЛЛЕРГЕНАМ У ДЕТЕЙ С РАС.....	75
5.1 IgE общий и IgE специфический к пищевым аллергенам.....	75
5.2 Корреляционный анализ IgE общего, IgE специфических и состава микробиоты кишечника.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	129
Приложение 1 – Анкета для опроса родителей по имеющимся симптомам расстройства желудочно-кишечного тракта у их детей.....	132
Приложение 2 – Анкета по питанию ребенка.....	137
Приложение 3 – Опросник по оценке динамики состояния детей с РАС.....	141
Приложение 4 – Характеристика основных таксонов кишечной микробиоты, выявленных у детей с РАС.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Расстройство аутистического спектра (РАС) относится к числу наиболее распространенных нарушений нейropsychического развития, что определяет высокую актуальность данной патологии для педиатрии и детской психиатрии [39, 243]. 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) [147]. Несмотря на активные исследования, этиология и патогенез РАС остаются недостаточно изученными [39, 47]. В последние годы все больше внимания уделяется изучению оси «микробиота–кишечник–мозг» как одного из возможных механизмов, вовлеченных в патогенез РАС [157, 168].

Характерными чертами РАС являются не только нервно-психические симптомы, но и высокая распространенность нарушений пищевого поведения и сопутствующей соматической патологии, что может влиять на клинические проявления основного заболевания [13, 132]. Сопутствующие нарушения пищевого поведения, заболевания желудочно-кишечного тракта и изменения микробиоты кишечника способны модифицировать функционирование оси «микробиота–кишечник–мозг», что может ассоциироваться с выраженностью нервно-психических симптомов РАС [12, 153]. Патология желудочно-кишечного тракта и кишечный дисбиоз сопровождаются изменениями иммунного ответа, включая дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [12, 257]. Кроме того, повышение кишечной проницаемости может способствовать поступлению микробных компонентов и их метаболитов в системный кровоток, поддерживая воспалительные процессы и потенциально влияя на функционирование центральной нервной системы [55, 248]. Поскольку коррекция дисбиоза и кишечного барьера по данным литературы ассоциируется с улучшением состояния здоровья детей с РАС, особый интерес представляет изучение возможностей комплексной коррекции выявленных нарушений у данной категории пациентов. Именно поэтому разрабатываются различные методы коррекции дисбиотических,

желудочно-кишечных, иммунных нарушений. Существуют подходы, к которым относятся соблюдение различных диет, использование пребиотиков, пробиотиков, биологически активных добавок, а также иные методы, эффективность и переносимость которых могут различаться у детей с РАС [3, 5].

Несмотря на накопленные данные о роли нарушений оси «микробиота–кишечник–мозг» при РАС, сведения о взаимосвязи пищевого поведения, сопутствующих патологий и состояния микробиоты кишечника, а также кишечного барьера у детей с РАС остаются ограниченными и требуют дальнейшего изучения.

В настоящее время в Российской Федерации действуют клинические рекомендации «Расстройства аутистического спектра» (2024, возрастная группа «Дети») [15]. Они регламентируют терапевтические подходы в отношении нервно-психических симптомов, при этом вопросы диагностики и коррекции сопутствующих нарушений представлены в меньшей степени. Совершенствование подходов к их диагностике и коррекции при РАС может способствовать повышению эффективности комплексного сопровождения детей с данным расстройством.

Степень разработанности темы

В настоящий момент опубликовано значительное число зарубежных исследований, посвященных изучению взаимосвязи микробиоты кишечника и ее метаболитов с тяжестью проявлений РАС через модуляцию оси «микробиота–кишечник–мозг» [149, 156, 193, 248], однако результаты зачастую противоречивы. Некоторые авторы отмечают высокую неоднородность микробных профилей между отдельными исследованиями [179]. Другие источники связывают дисбиотические нарушения не столько с тяжестью нервно-психических симптомов РАС, сколько с сопутствующей соматической патологией и особенностями диетических ограничений, которых придерживаются дети с РАС [77, 140, 181].

Отдельно рассматривается роль особенностей питания и пищевого поведения в изменении состава микробиоты кишечника и ее метаболического профиля [58, 77], однако проспективных лонгитюдных исследований в этой области недостаточно. Также полученные ранее результаты демонстрируют наличие связи между аллергическими заболеваниями и РАС [67, 72]. Рассматриваются различные варианты диетотерапии при РАС в качестве потенциальных подходов к коррекции пищевого поведения и клинических проявлений расстройства [3, 46].

Таким образом, в настоящее время 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) ($p < 0,05$).

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 ($p=0,018$), наиболее выраженным на фоне ротационной диеты ($p=0,001$), и ассоциируется с улучшением показателей нервно-психического развития.

Установлены положительные корреляции между уровнями фекального кальпротектина и фекального зонулина 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, а также 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 фекального кальпротектина и фекального зонулина были проведены мероприятия по коррекции питания (ротационная или элиминационная диета) в течение 6 месяцев и применению длительного курса синбиотика, в состав которого входят штаммы *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus thermophilus* и фруктоолигосахариды, в течение 1,5 месяцев, что 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.

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

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.

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 работы

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объемом выборки (n=96), 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).

Публикации по теме диссертации

Всего по теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по специальности 3.1.21. Педиатрия, 2 статьи в научных изданиях, входящих в базу данных SCOPUS, Web of Science. По результатам исследования зарегистрированы 2 базы данных: №2023622045 «База данных анамнестических, соматических и биохимических показателей детей с расстройством аутистического спектра», №2025623257 «База данных маркеров гиперчувствительности и анкетирования по особенностям питания детей с расстройством аутистического спектра (РАС)».

Личное участие автора

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

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материал и методы, пять глав собственных исследований с обсуждением полученных результатов, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 265 источников, из них 47 отечественных и 218 иностранных публикаций. Текст диссертации иллюстрирован 28 таблицами и 8 рисунками.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЕГО РАЗВИТИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Расстройство аутистического спектра – это нарушение нервно-психического развития (НПР), основными признаками которого являются отклонения в социальной коммуникации, а также ограниченные интересы и стереотипные, повторяющиеся движения [14, 15]. За последние десятилетия наблюдается значительный рост числа диагностированных случаев данной патологии среди детского населения [242]. Такая тенденция связана с разработкой более четких диагностических критериев, повышенной осведомленностью медицинских работников и населения о данном заболевании, а также ростом неблагоприятных факторов, влияющих на дебют РАС [18, 34].

Первоначальная статистика 1960–1970 гг. была скудна: распространенность оценивалась от 4 до 5 случаев на 10 000 населения, что не вызывало должного опасения и внимания среди медицинского сообщества [180, 264]. Однако ближе к 1990–2000 гг. в Соединенных Штатах Америки (США) стала увеличиваться частота выявления случаев РАС, что связывалось с различными причинами: повышенной информированностью о заболевании, расширением диагностических критериев, а также с мнением некоторых авторов о влиянии вакцинации, инфекций и токсинов на развитие РАС [42].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила, что в 2022 году в мире у 1 ребенка из 100 имеется РАС различной формы и степени тяжести [148]. По оценкам последних нескольких лет диагноз РАС выставляется в мире каждые 20 минут, при этом ежегодный прирост числа детей с данной патологией составляет 13%. Отдельно необходимо подчеркнуть, что у мальчиков данное заболевание превалирует и встречается от 3,4 до 5 раз чаще, чем у девочек, причем динамическое наблюдение обуславливает тенденцию к увеличению доли девочек с РАС, что связано с улучшением диагностических возможностей [1, 220]. В соответствии с наиболее актуальным отчетом Центра контроля и профилактики

заболеваний США (The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)), РАС встречается в 1 из 31 случаев среди детей от 1 до 8 лет жизни [220]. Встречаемость в Европе, отдельных штатах Америки и других странах различна и зависит от многих факторов. Например, исследование, проведенное в Калифорнии, установило, что с начала 1990-х годов по 2007 год регистрация РАС увеличилась в 7-8 раз, в первую очередь, за счет активного локального финансирования и просветительской работы [42]. Также научные работы последних лет описывают еще более высокую распространенность РАС в различных частях Америки, которая варьируется от 9,7 на 1000 детей в возрасте 8 лет в Техасе до 53,1 в Калифорнии, что также связывается, в большей степени, с различной частотой проведения тех или иных видов тестирования для выявления РАС, доступностью страховой медицинской помощи и осведомленностью медицинских работников и населения о заболевании [220]. В Европе статистика колеблется от 52 на 10000 населения в Швеции до 116 на 10000 в Великобритании, в других странах распространенность гораздо ниже: 17 на 10000 в Венесуэле, 16,8 на 10000 в Китае, 1,9 на 10000 в Израиле [17].

Статистические показатели встречаемости РАС в Российской Федерации (РФ) несколько отличаются от ситуации в мире, однако также находятся на высоком уровне. Минздрав РФ определил, что распространенность РАС составляет около 1% всей детской популяции (Письмо Минздрава № 15-3/10/1-2140 от 08.05.2013 г.). По данным одного из исследований, в 2019 году количество зарегистрированных случаев РАС на территории России составило 36 тысяч человек, или 2,5 случая на 10000 населения [33]. Также один из источников описывает, что в РФ количество школьников с РАС увеличилось за последние годы в 2 раза по сравнению с предыдущими показателями [44]. Более свежая статистика Росстата РФ за 2023 год зафиксировала около 31 миллиона детского населения по стране, соответственно, более 300 тысяч детей в России предположительно имеют диагноз РАС. По открытым данным Минздрава Республики Татарстан в 2022 зарегистрировано 1013 детей с РАС в возрасте 0-17 лет включительно (2020 г. – 853; 2019 г. – 737). Необходимо подчеркнуть, что эти цифры являются

ориентировочными, и это связано со следующими аспектами. Во-первых, отсутствуют популяционные исследования по распространенности РАС в различных регионах РФ и в некоторых местностях статистические показатели, касающиеся регистрации данной патологии остается на низком уровне. Во-вторых, при постановке РАС отсутствуют какие-либо лабораторные и инструментальные методы подтверждения диагноза. Соответственно, формулировка и официальная постановка диагноза возможна лишь за счет продолжительного наблюдения за ребенком и использования критериев, фиксирующих поведенческие, коммуникативные и социальные отклонения в развитии, что создает диагностические трудности для постановки РАС [2, 45]. С другой стороны, в последние годы усовершенствованы подходы к диагностике РАС благодаря модернизации критериев постановки диагноза в Международной классификации болезней 11-го пересмотра и Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (пятое издание). Это позволяет выявлять заболевание в более ранние сроки, исключить неточную формулировку диагноза, обеспечить объединение коморбидных состояний в рамках диагноза РАС и, соответственно, более оперативно подходить к вопросам коррекции данной патологии.

В настоящее время РАС рассматривается как заболевание со сложной многофакторной этиологией [15, 146]. Ведущая роль отводится генетической предрасположенности, вклад которой в развитие заболевания, по современным оценкам, составляет 80–90% [7, 35, 143]. Примерно у половины пациентов идентифицируются специфические генетические варианты (хромосомные аномалии, синдромальные формы), что открывает возможности для персонализированных подходов, включая фармакогенетическое тестирование [144]. Исследования на животных моделях с известными генетическими мутациями показывает, что многие из них связаны с нарушением баланса возбуждения и торможения в нейронных цепях, что рассматривается в качестве одного из патофизиологических механизмов РАС [176].

Помимо генетической предрасположенности, развитие РАС связывают с комплексным воздействием пренатальных и перинатальных факторов. К ним

относятся инфекционные заболевания во время беременности, гестационный сахарный диабет, воздействие тератогенных веществ, недоношенность и осложнения в родах [204, 217]. Эти факторы могут приводить к структурным изменениям и асимметрии в развитии центральной нервной системы (ЦНС) [171, 216], что в дальнейшем ассоциируется с характерными для РАС особенностями функционирования отдельных мозговых структур, таких как префронтальная кора и лимбическая система [82, 102, 173].

Ключевым звеном, опосредующим эти влияния, считается провоспалительный статус. Повышение уровня провоспалительных цитокинов оказывает негативное влияние на формирование нервной системы и иммунных процессов у плода [218]. Изменение экспрессии цитокинов в критические периоды развития нарушает закладку клеток ЦНС (нейронов, микроглии, астроцитов и олигодендроцитов) [161]. Хроническое воспаление приводит к дисбалансу экспрессии провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что рассматривается в качестве характерного патогенетического компонента РАС [197, 198].

Дополнительный вклад вносят факторы внешней среды, включая питание, возраст родителей и токсические воздействия. Совокупный вклад этих факторов в предрасположенность к РАС, по некоторым данным, может достигать 40–50% [61, 104, 263].

Характерно, что РАС сопровождается не только нервно-психическими симптомами, но и более высокой частотой соматических заболеваний, в отличие от нейротипичных детей. Согласно исследовательским данным, люди с РАС особенно подвержены более частым органическим и функциональным желудочно-кишечным патологиям, нарушениям пищевого поведения, аллергиям и прочим заболеваниям [133, 182, 212]. В том числе, есть работы, указывающие на наличие более высокой распространенности нарушений пищевого поведения и сопутствующих соматических заболеваний у детей с РАС еще до дебюта нервно-психических отклонений [41, 189]. Соматические заболевания могут выступать как фактор риска развития РАС, так и усугублять его основные симптомы.

1.1 Особенности питания и пищевого поведения при РАС

Исследования последних лет сообщают о высокой распространенности в детской популяции аллергологической патологии, такой как атопический дерматит (АД), бронхиальная астма, аллергический ринит и другие [16]. Отмечается, что у пациентов с РАС в 1,6 раза чаще отмечаются атопические проявления, в 1,8-2,5 раза чаще встречается пищевая аллергия (ПА) [53, 237]. По результатам систематического обзора распространенность зарегистрированных пищевых, респираторных и кожных проявлений аллергий была выше у детей с РАС (11,25%, 18,73% и 16,81% соответственно) по сравнению с нейротипичными людьми (4,25%, 12,08% и 9,84% соответственно) [67].

Среди кожных аллергических проявлений особое место занимает АД. Согласно данным одного из исследований, распространенность АД у детей с РАС значимо выше, чем в контрольной группе [65]. Кроме того, наличие АД у детей раннего возраста рассматривается как фактор риска развития РАС, при этом тяжесть кожных проявлений коррелирует с вероятностью неврологических нарушений [90]. Общие черты патогенеза АД и РАС связывают с дисфункцией иммунной системы, нарушением целостности кожного и кишечного барьеров, активацией тучных клеток и повышением уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, фактор некроза опухоли (ФНО)- α) [71, 72]. Важно отметить, что сопутствующий АД ассоциирован с более тяжелым течением РАС, включая нарушения социальной коммуникации, тревожность и поведенческие проблемы [112].

В свою очередь, по некоторым данным, ПА коррелирует с обсессивно-компульсивным расстройством, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, а также РАС [67, 107, 129]. Тесная взаимосвязь РАС и аллергических заболеваний обусловлена влиянием образующегося каскада иммунопатологических реакций с активацией тучных клеток и провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α , которые, в свою очередь, увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера, диффузию белковых антигенов в головной мозг, с последующей активацией микроглии и развитием

нейровоспаления [68, 72]. Патофизиологический каскад сопровождается повышением проницаемости слизистой оболочки кишечника и негативным влиянием на ось «микробиота–кишечник–мозг» [137].

В последние годы акцентируется особое внимание на изучении различных видов ПА и пищевой непереносимости (ПН) у детей с РАС, поскольку более высокая их распространенность в сочетании с характерными для данной группы пациентов особенностями пищевого поведения и нервно-психическими симптомами обуславливают наличие более тяжелых форм РАС, что напрямую влияет на процессы адаптации и социализации [51].

Одним из наиболее обсуждаемых вариантов представленных патогенетических механизмов является непереносимость глютена и казеина, а также их потенциально негативное влияние на тяжесть течения основного заболевания у детей с РАС [46, 52]. Исследовательские работы в области изучения данных видов ПН у детей с РАС описывают основные патогенетические звенья, связанные с токсическим воздействием казоморфинов и глиадинов на структуры головного мозга. Поскольку кишечный барьер и гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) у детей с РАС зачастую имеют повышенную проницаемость, антигенная нагрузка оказывает «опиоидное» действие с последующим усугублением нервно-психических симптомов РАС [96]. В отличие от ПА, непереносимость к тем или иным продуктам питания не сопровождается классическими симптомами аллергии (крапивница, анафилаксия, оральный аллергический синдром) [31], а характеризуется чаще неспецифическими гастроинтестинальными симптомами (вздутие, диарея, абдоминальная боль/дискомфорт) [32]. Если для ПА основными патогенетическими механизмами являются специфические иммуноглобулин E (IgE)-опосредованные реакции и/или клеточные не-IgE-опосредованные реакции, то ПН связана с участием цитотоксического, клеточно-опосредованного и иммунокомплексного типов иммунопатологических реакций [28, 31]. Принципиальные различия наблюдаются также в диагностических подходах: ПА диагностируется на основании исследования специфических IgE, кожного тестирования, также актуально использование элиминационной и провокационной

проб [30, 31]. В отношении ПН маркеры, являющиеся «золотым стандартом», отсутствуют. В качестве диагностического поиска чаще используется элиминационная диета с последующим введением продуктов, потенциально вызывающих клинические проявления ПН [130].

Отдельной тематикой для изучения является субклиническая IgE сенсibilизация и ее потенциальное участие в патогенезе РАС. Субклиническая IgE сенсibilизация (бессимптомная сенсibilизация или сенсibilизированная толерантность) характеризуется повышением уровней специфических IgE к различным аллергенам, несмотря на отсутствие клинических симптомов аллергии [70]. Необходимо отметить частую встречаемость перекрестной IgE-реактивности на аллергены, в том числе пищевые, даже при отсутствии непосредственного контакта с ними, что связывают со сходством структуры белков разных аллергенов [163]. Субклиническая сенсibilизация зачастую является фактором риска последующего развития аллергии [10, 11, 23]. Также экспериментальные модели на мышах установили, что повышение IgE может быть связано с развитием неврологической и кишечной симптоматики. Поскольку тучные клетки присутствуют в ЦНС в качестве резидентных клеток, а сенсibilизация к аллергенам может привести к накоплению IgE в головном мозге, можно предположить активацию тучных клеток с развитием провоспалительных реакций. В последующем могут развиваться неврологические симптомы, которые ассоциируются, в том числе, с усугублением основных проявлений РАС [145, 211].

В литературе также можно встретить термин «церебральная аллергия», который является условным и включает в себя истинную ПА, ПН и транзиторное изменение со стороны центральной нервной системы (нейровоспаление). Стоит отметить, что церебральная аллергия является дискуссионным термином и не входит в официальную классификацию аллергических заболеваний. Особенностью церебральной аллергии является полиморфизм клинических проявлений и возможное сочетание кожных и неврологических симптомов, встречаемых при шизофрении, депрессии, РАС. Патогенетический механизм при церебральной аллергии иной и связан с избыточным выведением из организма цинка и витамина

В6, дефицит которых приводит к различным проявлениям неврологического дефицита, в том числе симптомам РАС. Одним из методов лечения данного состояния является назначение ротационной диеты, а также применение пищевых добавок цинка и витамина В6 [38].

В разрезе особенностей пищевого поведения необходимо отметить, что наиболее распространенной специфической проблемой у детей с РАС является избирательное питание [37, 111]. Сообщается, что от 43,6% до 96% аутичных детей имеют проблемы с приемом пищи [109]. Хотя избирательность является распространенным симптомом среди детей с РАС, критерии оценки избирательности могут варьировать и интерпретироваться по-разному как специалистами, так и родителями [134]. В литературе также описаны случаи избегающего/ограничительного расстройства приема пищи (Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID)) у детей с РАС, при котором избирательность может быть одним из симптомов. [75, 106, 128]. Однако ARFID является тяжелым психиатрическим диагнозом и значительно большее количество детей с РАС могут иметь избирательность, но при этом не подходить под критерии ARFID [128].

За рубежом существуют различные опросники, которые используются для определения параметров пищевого поведения среди детей с РАС, однако они имеют свои особенности и недостатки. Необходимо отметить, что в России в настоящий момент отсутствуют официально валидированные опросники для оценки пищевого поведения у детей с РАС [36], что затрудняет диагностику нарушений пищевого поведения.

Особенности пищевого поведения могут способствовать возникновению различных функциональных патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [142]. Нутриенты, поступающие с пищей, обеспечивают рост и развитие ребенка, а также нормальное функционирование всех органов и систем. Пищевые волокна являются питательным субстратом для бактерий кишечника и обеспечивают поддержание нормального микробиома, а следовательно, и целостность слизистой оболочки кишечника. Известно, что около 70–80% иммунных клеток формируются в слизистой оболочке кишечника, соответственно, для формирования нормального

иммунитета необходимо качественное питание, что является большой проблемой для детей с РАС [250]. Дети с РАС часто проявляют боязнь пробовать новую пищу (пищевую неофобию), что делает невозможным адекватно расширить их рацион питания [127]. Пациенты зачастую отказываются от незнакомых продуктов и текстур, что может вызывать беспокойство родителей, агрессию со стороны детей и нарушение микроклимата в семье. Исследования показывают, что проблемное поведение во время еды (плач, крик, выплевывание пищи) ассоциировано с отказом от незнакомых продуктов, тогда как положительное поведение (просьбы о еде, спокойное сидение за столом) связано с более высоким потреблением новой пищи [187]. Проблемное поведение во время еды усиливает связь между нарушениями сна и агрессивным поведением у детей с РАС, а также ассоциировано с повышенным родительским стрессом. Взаимодействие детей с РАС и родителей требует от последних адаптации и коммуникативных стратегий [174]. В связи с этим в систематических обзорах подчеркивается необходимость обучения родителей навыкам коррекции пищевого поведения [78].

Причины нарушения пищевого поведения до конца не изучены, однако существует несколько гипотез, которые демонстрируют возможные патогенетические механизмы их развития. Избирательность в питании у детей с РАС может быть связана с нарушением сенсорной обработки информации, поступающей в ЦНС, что проявляется в нежелании прикасаться к тактильно неприятной пище и пробовать новые продукты. Дети в большинстве случаев с опасением пробуют незнакомую пищу или же отказываются от нее вовсе [137, 258]. Такое поведение может быть связано с органическими нарушениями в ЦНС, в частности, гипоталамусе, лимбической системе, ретикулярной формации, однако требуются дополнительные исследования [36].

Важный вклад в развитие избирательности отводится функциональным и органическим патологиям ЖКТ. Органические нарушения представляют собой анатомические дефекты какого-либо органа, что может быть представлено, как грубыми аномалиями, так и ультраструктурными изменениями [89]. Функциональные проблемы, такие как запор и дисфункциональные нарушения

ЖКТ также могут вносить вклад в особенности пищевого поведения детей. Например, одно из исследований демонстрирует наличие статистически значимой связи между запором и избирательностью в еде у детей с РАС [166]. Органические и функциональные патологии ЖКТ у пациентов с РАС, как отмечалось ранее, характеризуется значительными трудностями верификации ввиду особенностей коммуникативной и когнитивной сфер, что способствует хронизации данных состояний и их трансформации в устойчивый фактор пищевой избирательности [36]. Также сопутствующие соматические нарушения могут ассоциироваться с агрессией и аутоагрессией, что затрудняет своевременную диагностику [113]. Соответственно, персистирующие диспепсические явления, нарушения моторики кишечника и гастроэзофагеальный рефлюкс не только усугубляют соматическое неблагополучие, но и выступают триггерами вторичных поведенческих и нейровегетативных нарушений (в том числе за счет нарушений кишечной микробиоты), включая дезорганизацию циркадных ритмов, повышенную аффективную реактивность и дальнейшее ограничение пищевого рациона.

Некоторые формы избирательного питания характеризуются высокой приверженностью к рафинированным и легкоусвояемым продуктам на основе простых углеводов, практически не имеющим питательной ценности. Это создает дополнительные трудности для расширения рациона и обеспечения его сбалансированности, а также отражается на нутритивном статусе как в сторону недостатка, так и в сторону избытка массы тела [136, 207]. Более того, при «откате» в нервно-психическом развитии на различные внешние и внутренние провоцирующие факторы родители часто отмечают, что их дети перестают есть привычную пищу, что делает рацион еще более скудным.

Другими вариантами нарушения пищевого поведения являются пищевые стереотипии («ритуалы») во время приема пищи, стереотипное поведение, вокализации, агрессивное поведение, неусидчивость во время еды. Все вышеперечисленные особенности являются не только проблемой в плане формирования здорового рациона, адаптации и социализации ребенка, но и

поводом для повышенной тревожности родителей, которая дополнительно может усугубить ситуацию [175].

1.2 Микробиота кишечника как звено патогенетической связи с РАС

Функционирование ЦНС, включая ее развитие, синаптическую пластичность и активность микроглии, находится в тесной двусторонней связи с состоянием микробиоты кишечника, известной как ось «микробиота–кишечник–мозг» [103, 203]. Микробиом человека, представляющий собой совокупность более 10^{14} микроорганизмов, выполняет ряд критически важных физиологических функций, включая метаболизм нутриентов, модуляцию иммунного ответа и синтез различных нейромедиаторов [79, 170, 199, 249]. Процесс формирования микробиоты начинается с момента рождения и продолжается в течение жизни при воздействии различных факторов (контакт с другими людьми, характер вскармливания, особенности питания в различные периоды жизни, прием лекарств и т.д.) [108, 154]. Например, если при рождении на грудном вскармливании (ГВ) численность *Veillonella* и *Bifidobacterium* высока [108], то в период взросления и переход на рацион взрослого человека она больше представлена *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Roseburia*, *Anaerostipes* [108], а также *Ruminococcus* и *Akkermansia*, которые обладают положительной метаболической активностью [260]. Именно за счет продукции различных метаболитов, в частности короткоцепочечных жирных кислот (бутират, ацетат, пропионат и др.), поддерживается баланс здорового микробного профиля [260].

Нарушение состава кишечной микробиоты (дисбиоз) рассматривается как один из значимых факторов при различных неврологических, нейродегенеративных, психических заболеваниях, включая РАС [56, 84, 86, 87, 150, 196, 205, 233]. Особую значимость ось «микробиота–кишечник–мозг» приобретает в раннем детстве. Критическим периодом для консолидации этой взаимосвязи считаются первые 3-5 лет жизни, поскольку на этом этапе ЦНС стремительно развивается и остается крайне уязвимой, при этом микробиота

кишечника также претерпевает важные изменения, в первую очередь, из-за изменений питания на различных этапах развития [154, 210, 239, 251].

Современные данные убедительно свидетельствуют о наличии специфического дисбиоза у пациентов с РАС. Различные исследования констатируют статистически значимые изменения в относительной численности целого ряда бактериальных таксонов. В частности, у детей с РАС отмечается повышение родов *Clostridium*, *Collinsella*, *Dorea* и снижение представителей родов *Bifidobacterium*, *Blautia* [94, 227]. Эти сдвиги носят не случайный, а функционально-обусловленный характер, что подтверждается изменениями микробиоты, которые затрагивают как бутират-продуцирующие бактерии, так и другие таксоны, связанные с кишечным гомеостазом [62, 85]. Параллельно у пациентов с РАС выявляется уменьшение бактериального альфа-разнообразия, обуславливающего сбалансированность и богатство состава микробиоты [222]. Подобный дисбиотический профиль может способствовать развитию системного воспалительного ответа, повышению проницаемости кишечного барьера и, как следствие, нарушению целостности гематоэнцефалического барьера, что демонстрируется данными обзорного источника, сообщающего об активации провоспалительных путей Th1/Th17 [6]. Наряду с изменениями таксономического состава исследуются и функциональные особенности отдельных представителей кишечной микробиоты [99, 196].

Методологический прогресс в изучении микробиоты привел к переходу от традиционного культурального анализа к более высокопроизводительному секвенированию. Если классический бактериологический посев позволил впервые установить связь между регрессивными формами РАС и избыточным ростом *Clostridium spp.* [232], а также продемонстрировать глубокое обеднение аутохтонной флоры у детей дошкольного возраста [26], то метод секвенирования консервативного гена 16S рРНК обеспечил значительную глубину анализа, позволяя идентифицировать бактерии, не культивируемые *in vitro*, и долгое время считался «золотым стандартом» для описания таксономической структуры микробиоты [20, 231]. Однако в последние годы показано, что разрешающая

способность 16S рРНК секвенирования часто ограничена уровнем рода, что требует использования методов полногеномного секвенирования для точной видовой идентификации [253].

При этом, несмотря на значительный объем накопленных данных, многие аспекты остаются дискуссионными, поскольку в доступных источниках представлены конкурирующие результаты [9, 185]. Например, в отдельных когортах пациентов с РАС описывается как повышение, так и понижение обилия *Roseburia* или *Prevotella* [60]. Подобная противоречивость может быть обусловлена рядом методологических ограничений: клинической и возрастной гетерогенностью выборок, различиями в применяемых протоколах секвенирования и биоинформатического анализа, а также влиянием смежных факторов (диета, сопутствующая терапия), которые не всегда учитываются.

Клиническим коррелятом кишечного дисбиоза при РАС является более высокая распространенность желудочно-кишечной патологии, которая, по данным различных исследований, колеблется от 9% до 91% [183]. Однако взаимосвязь желудочно-кишечных симптомов, состава микробиоты, кишечной проницаемости, продукции КЦЖК у детей с РАС остается в значительной степени неизвестной, что определяет актуальность исследований в этом направлении [57, 59, 192, 195]. Коморбидные желудочно-кишечные симптомы ассоциированы с вторичными нарушениями, такими как расстройства сна, повышенная раздражительность и агрессивное поведение, что потенцирует тяжесть основных нервно-психических проявлений расстройства [110, 139, 142]. Соответственно, несвоевременная диагностика способствует хронизации процесса, усугублению дисбиоза кишечника, что негативно влияет на ось «микробиота–кишечник–мозг».

Таким образом, несмотря на сформированную доказательную базу о наличии специфического кишечного дисбиоза при РАС, характеризующегося снижением альфа-разнообразия, дефицитом бактерий, обладающих положительной метаболической активностью, и увеличением доли провоспалительных таксонов, существуют некоторые ограничения, которые не позволяют сделать однозначных заключений о составе микробиоты у детей с РАС [169]. Это обуславливается

гетерогенностью сравниваемых когорт, наличием большого количества факторов, влияющих на состав микробиоты кишечника, а также недостаточной изученностью клинических проявлений выявленных таксономических сдвигов, что определяет необходимость дальнейших исследований. Комплексное изучение видового состава микробиоты и ее связи с клиническими признаками сопутствующей патологии у детей с РАС, имеющих тяжелые речевые нарушения и дефекты коммуникации, является перспективным направлением для разработки объективных диагностических биомаркеров и уточнения патогенетических механизмов, что и определило цель и задачи настоящего исследования.

1.3 Педиатрические аспекты коррекции здоровья детей с РАС

В настоящее время педиатрическое сопровождение детей с РАС, особенно на амбулаторном этапе, принципиально не отличается от сопровождения нейротипичных детей, что создает определенные трудности в плане диагностики и ведения детей с данным заболеванием. Поскольку основной жалобой, с которой обращаются родители к врачу-педиатру в первую очередь, является отставание в речевом развитии или его полное отсутствие, то возникает несколько аспектов, препятствующих своевременной диагностике сопутствующих патологий. Во-первых, дети с РАС, как правило, не могут описать беспокоящие их симптомы из-за задержки речи и нежелания/неспособности к коммуникации. Во-вторых, родители настолько обеспокоены именно нервно-психическими симптомами РАС, что зачастую не акцентируют внимание на других жалобах и нарушениях. Также имеются недостатки в оказании квалифицированной медицинской помощи детям с РАС педиатрами, поскольку до сих пор осведомленность медицинских работников о данном заболевании остается на низком уровне [160]. В совокупности эти факторы пролонгируют сроки выявления сопутствующей патологии, что может приводить к стойкой хронизации, а также напрямую или опосредованно усугублять нервно-психические симптомы РАС. Желудочно-кишечные симптомы, аллергия, частые инфекционные заболевания различной степени тяжести влияют на ось «микробиота-кишечник-мозг». При этом исключительно неврологическая и/или

психиатрическая коррекция не дает полноценного качественного результата из-за недостатка комплексного воздействия. Отсутствие специализированных протоколов и рекомендаций по ведению сопутствующей соматической патологии у детей с РАС является дополнительным отягощающим фактором по достижению стойкой положительной динамики.

Существует большое количество исследований, которые сводятся к необходимости разработки индивидуальных персонализированных подходов по коррекции нарушений микробиоты, соматической патологии, а также пищевого поведения. Рассматривается использование различных диетических вмешательств, основной целью которых является нормализация нутритивного статуса, снижение выраженности кишечного воспаления, а также формирование правильных пищевых привычек. В связи с актуальностью рассматриваемого вопроса активно обсуждается развитие нейродиетологии, целью которой является оптимизация лечения и профилактики нейropsychических заболеваний посредством коррекции рациона питания [38]. Например, одно из исследований описывает диету с высоким содержанием омега-3 жирных кислот, поскольку дети с РАС имеют более низкое ее содержание в сыворотке крови. Омега-3, по некоторым данным, помогает снизить уровень раздражительности и агрессии, а также улучшить качество сна [206]. Однако наиболее известными и изученными вариантами лечебного питания, активно используемых при РАС, являются безглютеновая (БГД), безказеиновая (БКД) и/или комбинированная безглютеновая и безказеиновая диеты (БГБКД), которые, по некоторым данным, считаются распространенным и потенциально эффективными способами нивелирования тяжести нервно-психических симптомов [49, 164]. По мнению авторов, элиминационные диеты, как терапевтическая стратегия, способны облегчить основные симптомы у пациентов с РАС [208], в первую очередь, за счет снижения «опиоидного» влияния глутаморфинов и казоморфинов на головной мозг [76]. Однако существуют ограничения и негативные последствия следования данным вариантам питания, которые нужно учитывать при выборе тактики ведения каждого конкретного ребенка. Так, комбинированная БГБКД требует дисциплинированности не только со стороны

ребенка, но и всей семьи, поскольку при идеальном варианте данной диеты, ребенок не должен получать глютен и/или казеин даже в следовых концентрациях. Вышеперечисленные диеты требуют высоких финансовых затрат, поскольку специализированные продукты имеют более высокую стоимость и труднодоступны [76]. Необходимо учитывать, что длительное и строгое соблюдение элиминационных диет может приводить к развитию дефицита массы тела, анемии, дисбалансу микроэлементов, что негативно отражается на параметрах физического, соматического и нервно-психического здоровья [5, 21].

В качестве диетического питания рассматриваются палеодиета, исключающая употребление обработанных продуктов, и диета со специфическими углеводами, исключающая зерновые и крахмалы, а также сбалансированное питание с включением достаточного количества белков, жиров и клетчатки [186]. В последние годы обсуждается использование пищевых добавок, витаминно-минеральных комплексов в ежедневный рацион, поскольку дети с РАС, по некоторым данным, более часто имеют дефицит витамина Д и микроэлементов, таких как железо, цинк, селен и других [209].

Одной из сбалансированных диет, которая не влечет за собой развитие дефицитарных состояний, является ротационная диета. Основной принцип данного вида питания заключается в использовании продуктов одного семейства не чаще, чем один раз в течение 3–4 дня. Благодаря постоянной смене (ротации) продуктов снижается антигенная нагрузка и уровень специфических IgE. Такая диета является наиболее щадящей и не ограничивает скудный рацион детей с РАС [19, 31].

Значительный пласт современных исследований посвящен изучению эффективности применения пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков у детей с РАС. Пробиотики обеспечивают нормализацию состава микрофлоры кишечника, стабилизируют состояние слизистого барьера, снижают уровень кишечного воспаления, что положительно отражается на состоянии ЖКТ и нервно-психических симптомах у детей с РАС [209, 261]. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что применение пробиотиков сопровождалось улучшением настроения в группе пациентов с

симптомами легкой и умеренной депрессии, хотя в общей популяции эффект не достиг статистической значимости [48]. Пребиотики, такие как фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды, имеют антидепрессантный эффект за счет снижения уровня кортизола и маркеров воспаления [200]. Крупные мета-анализы подчеркивают позитивные эффекты пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в комплексной коррекции РАС [221].

Подводя итог проведенного анализа литературы, представляется важным и обоснованным разработать и внедрить интегрированный терапевтический подход, направленный на коррекцию взаимосвязанных патологических состояний: модуляцию микробиоты кишечника как системного регулятора, коррекцию нарушений пищевого поведения, связанных с осью «микробиота–кишечник–мозг». Таким образом, совокупность научных данных указывает на то, что наиболее эффективной стратегией является переход от разнонаправленной терапии в сторону комплексной персонализированной модели с обязательным учетом взаимосвязи «микробиота–кишечник–мозг».

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

На первом этапе исследования формировалась выборка пациентов. Отбор пациентов с РАС проводился на базе специального (коррекционного) детского сада для детей с расстройствами аутистического спектра «МЫ ВМЕСТЕ» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (зав. детским садом, к.п.н., доцент Садретдинова Э.А.) в период с 2023-2025 годы. Все воспитанники детского сада имели диагноз РАС, предварительно выставленный врачом-психиатром. Пациенты контрольной группы отбирались в рамках профилактических осмотров и была представлена группой условно здоровых детей.

В процессе первичного этапа исследования определялось соответствие пациентов критериям включения/невключения в исследование.

Критерии включения для детей с РАС в исследование:

- 1) Возраст пациента 3-8 лет включительно;
- 2) наличие установленного врачом-психиатром диагноза расстройство аутистического спектра (РАС);
- 3) Подписание родителями или законным представителем формы информированного согласия;
- 4) Отсутствие сопутствующего декомпенсированного хронического или аутоиммунного заболевания;
- 5) Отсутствие употребления антибактериальных препаратов минимум в течение одного месяца до сдачи биологического материала для исследования.
- 6) Отсутствие употребления пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков минимум в течение одного месяца до сдачи биологического материала для исследования.

Критерии включения для контрольной группы:

- 1) Возраст пациента 3-8 лет включительно;

2) Отсутствие установленного диагноза расстройство аутистического спектра и других психиатрических диагнозов, а также нормальное нервно-психическое развитие;

3) Подписание родителями или законным представителем формы информированного согласия;

4) Отсутствие сопутствующих функциональных, хронических и аутоиммунных заболеваний, а также активных жалоб на момент осмотра;

5) Отсутствие употребления антибактериальных препаратов минимум в течение одного месяца до сдачи биологического материала для исследования.

6) Отсутствие употребления пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков минимум в течение одного месяца до сдачи биологического материала для исследования.

Критерии невключения для детей с РАС и контрольной группы:

1) Возраст младше 3 лет и старше 8 лет;

2) Отсутствие подписанного информированного добровольного согласия родителя или иного законного представителя;

3) Прием антибактериальных препаратов, пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков в течение одного месяца до сдачи образцов биологического материала;

4) Наличие сопутствующей тяжелой декомпенсированной хронической соматической, аутоиммунной патологии.

В соответствии с вышеперечисленными критериями в исследование было включено 96 детей с РАС (группа РАС1) и 39 условно здоровых детей (контрольная группа). Размер выборки группы РАС1 был обусловлен включением всех детей с РАС за период наблюдения, которые подходили по критериям включения/невключения.

Проведен анализ сопоставимости групп РАС1 и контрольной группы по основным демографическим показателям. Возраст детей в обеих группах не различался: медиана возраста в группе РАС1 составила 5,0 [4,0; 7,0] лет, в

контрольной группе – 5,0 [4,0; 7,0] лет ($p=0,781$). Таким образом, группы были сопоставимы по возрасту.

На следующем этапе пациентам был проведен сбор анамнестических данных, осмотр, забор образцов биологического материала. Подробное описание представлено ниже:

- сбор анамнестических данных (на основании данных формы 112/у (история развития ребенка), которая предоставлялась родителями на консультации, а также форма 26/у (медицинская карта ребенка для дошкольного и общеобразовательного учебных заведений), объективный осмотр детей.

- опрос родителей по имеющимся симптомам расстройства желудочно-кишечного тракта у их детей с использованием анкеты, разработка которой проводилась на основе опросника Gastrointestinal History (GIH) [83]. В анкете этот перечень был расширен: добавлены вопросы, детализирующие характер болей в животе, запора и диареи в соответствии с Римскими критериями IV, а также вопросы по отклонениям в пищевом поведении, пищевой аллергии, диетическим ограничениям, приему лекарственных препаратов/биологически активных добавок (БАД) (приложение 1);

- опрос родителей по частоте употребления различных продуктов в рационе их детей с помощью специально разработанной анкеты (приложение 2);

- сбор биологического материала (кал и венозная кровь с отделением сыворотки);

- определение качественного и количественного состава микробиоты содержимого кишечника с помощью секвенирования 16S рРНК;

- определение фекального зонулина (ФЗ) для неинвазивной оценки кишечной проницаемости, а также фекального кальпротектина (ФК) – маркера кишечного воспаления методом иммуноферментного анализа (ИФА);

- определение общего IgE и специфических IgE к 27 пищевым аллергенам в крови (метод ИФА).

Далее, по результатам обследования, всем детям группы РАС1 назначался синбиотик в формате саше 1 раз в день на 1,5 месяца, в состав которого входили

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, пребиотик: ФОС (фруктоолигосахариды) 990 мг. Длительный курс был определен на основании предварительного обзора литературы, демонстрирующего положительную динамику в гастроинтестинальных симптомах и симптомах РАС у детей, длительно получавших пробиотики [40, 117, 256].

С целью коррекции нарушений пищевого поведения, потенциального воздействия на состояние кишечной микробиоты, кишечный барьер и НПП детям группы РАС1 проводилась индивидуальная коррекция рациона питания сроком на 6 месяцев. Использовалась ротационная или элиминационная диета на основании данных анкетирования, клинического опроса и осмотра. Всего 17 (17,7%) детям была назначена элиминационная диета с исключением глютена и/или казеина. Этот показатель включал 11 детей, которые уже соблюдали элиминационную диету по назначению врачей до начала исследования. Данный тип питания впервые рекомендовался детям, родители которых отмечали ухудшение поведения (возбуждение, агрессия) после употребления продуктов, содержащих глютен и/или казеин. 74 (77,1%) детям была назначена ротационная диета. Ротационная диета представляет собой щадящий метод коррекции рациона, предполагающий употребление продуктов одной пищевой группы не чаще одного раза в 3–4 дня с целью уменьшения потенциальной антигенной нагрузки [19, 31]. Ротация преимущественно касалась продуктов, содержащих глютен и казеин, а также индивидуально отдельных продуктов питания. В рамках диетической коррекции также рекомендовалось постепенное расширение рациона и увеличение потребления продуктов, содержащих пищевые волокна (овощей и фруктов). 5 (5,2%) детей не нуждались в коррекции рациона в связи с отсутствием клинических показаний к диетическому вмешательству.

На заключительном этапе для детей с РАС осуществлялся повторный сбор анамнеза, осмотр и динамическое лабораторное обследование (секвенирование

16S рРНК, определение уровней ФК, ФЗ). В динамике была сформирована группа РАС2 (n=60), которые смогли полностью придерживаться рекомендаций: 47 (78%) соблюдали ротационную диету, 13 (22%) элиминационную диету в течение 6 месяцев, все 60 (100%) детей принимали рекомендованный курс синбиотика в течение 1,5 месяцев.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (выписка из протокола заседания №11 от 19.12.2023 г.).

Диссертационное исследование выполнено в рамках Гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (№2/22-6 от 01.08.2022). НИР 69-023-202. Также работа проводилась за счет средств субсидии, выделенной ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности. Проект №FZSM-2023-0011.

Общая схема проспективного открытого сравнительного исследования представлен на рисунке 1.

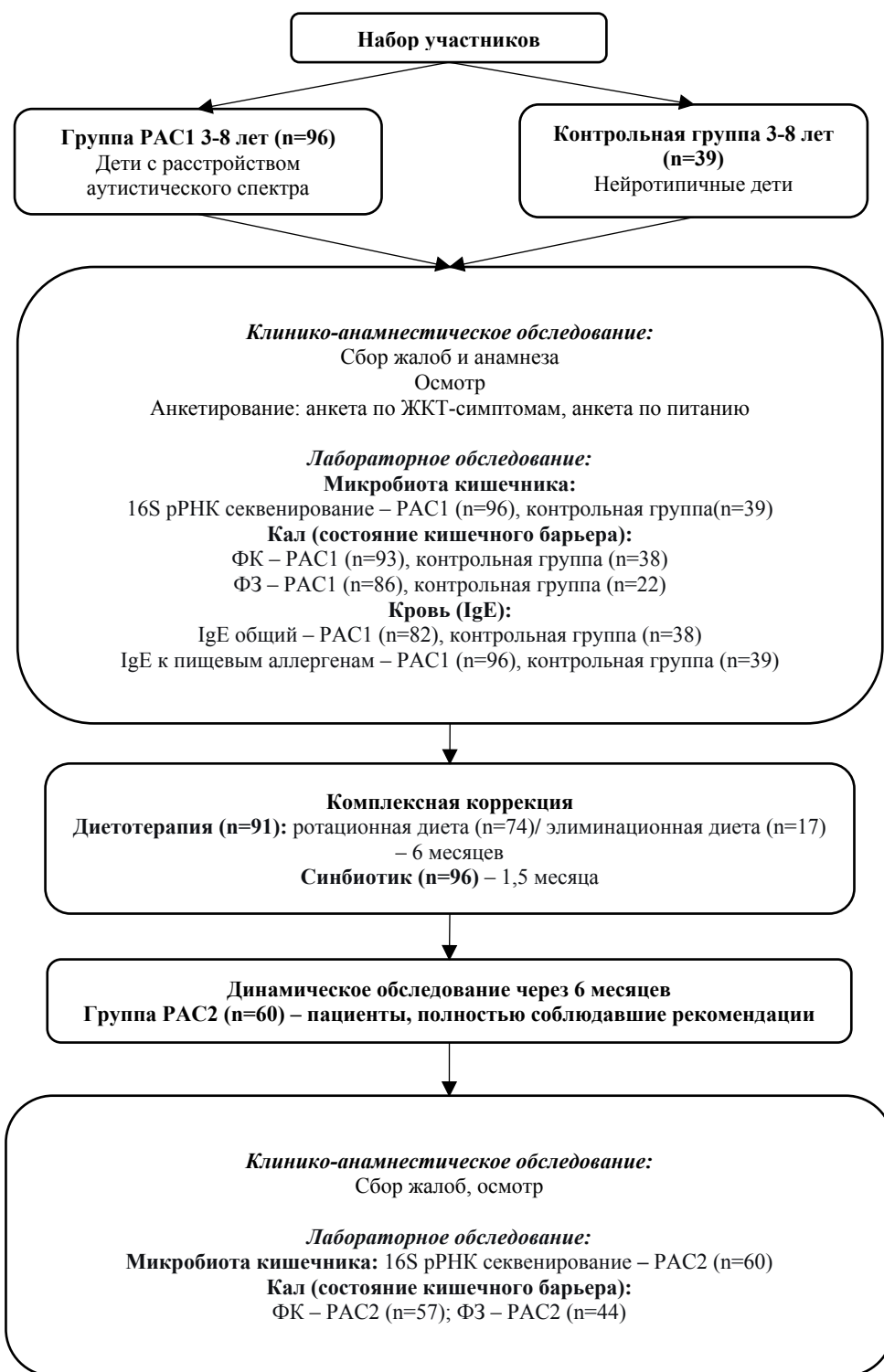


Рисунок 1 – Схема исследования

2.2 Общая характеристика обследованных детей

Пациенты с РАС распределялись, в первую очередь, в зависимости от возраста. Первоначально было выделено две подгруппы: 3-5 лет и 6-8 лет (таблица 1). Это было сделано с учетом данных об особенностях созревания микробиоты кишечника, поскольку известно, что становление кишечной микробиоты происходит в течение первых нескольких лет жизни и зависит от множества внешних факторов [29, 122]. По некоторым данным, формирование ее продолжается до пятилетнего возраста [100].

Таблица 1 - Распределение детей с РАС в зависимости от возраста

Показатели	Пол	Абс.	%	95 % ДИ
дети с РАС 3-5 лет (n=53)	Девочки	10	18,9	9,4 – 32,0
	Мальчики	43	81,1	68,0 – 90,6
дети с РАС 6-8 лет (n=43)	Девочки	5	11,6	3,9 – 25,1
	Мальчики	38	88,4	74,9 – 96,1

При осмотре учитывались особенности анамнеза первого года жизни: наличие патологий беременности, осложнения в родах, характер вскармливания на первом году – все эти факторы влияют не только на формирование микробиоты, но и могут быть связаны с риском развития РАС [184]. По данным современных источников, чем больше осложнений в перинатальном периоде, тем выше риск РАС. Оказывать влияние могут токсикоз, угроза выкидыша, хроническая гипоксия, преэклампсия [66, 219]. Анализ установил, что течение беременности без каких-либо осложнений отметили 15 (15,6%) матерей детей с РАС и 17 (43,6%) контрольной группы ($p < 0,001$). Шансы нормального течения беременности в контрольной группе были выше в 4,17 раза, по сравнению с группой РАС1, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,80 – 9,66).

Установлены статистически значимые различия в методах родоразрешения между группой РАС1 и контрольной группой ($\chi^2 = 23,58$; $p < 0,001$). Шансы естественного родоразрешения в контрольной группе были выше в 8,77 раза, чем в группе РАС1 (95% ДИ: 3,35 – 22,95).

Данные по наличию патологий во время беременности среди детей с РАС представлены ниже (таблица 2).

Таблица 2 – Осложнения беременности и родов у матерей детей с РАС

Диагноз	РАС1 (n=96) Абс.,%	Контрольная группа (n=39) Абс.,%	p
Осложнения беременности			
Угроза прерывания беременности	32 (33,3)	8 (20,5)	0,139
Рвота беременных	22 (22,9)	13 (33,0)	0,211
Преэклампсия	5 (5,2)	0 (0,0)	0,321
Изолированные отеки беременных	9 (9,4)	3 (7,7)	1,000
Инфекции мочевых путей	13 (13,5)	2 (5,1)	0,230
Острые респираторные вирусные инфекции во время беременности	25 (26,0)	12 (30,8)	0,577
Анемия во время беременности	14 (14,6)	9 (23,1)	0,312
Способ родоразрешения			
Естественные роды	59 (61,5)	33 (84,6)	<0,001
Кесарево сечение	37 (38,5)	6 (15,4)	<0,001

Хотя в исследовании осложнения беременности не достигали статистически значимых различий между группами, более низкая численность матерей с нормально протекавшей беременностью и более высокая частота кесарева сечения в группе РАС1 согласуется с литературными данными о влиянии перинатальной патологии на более высокий риск развития РАС [219].

Также известно, что различные неонатальные состояния могут повышать риск развития РАС. Например, неонатальная желтуха является значительным фактором риска для последующего развития РАС в связи с нейротоксическим эффектом билирубина [226]. Аналогичным образом перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) может вызывать иммунные реакции, которые негативно влияют на развитие и рост головного мозга, что может

повышать вероятность развития РАС [73]. Распространенность неонатальных диагнозов среди детей с РАС представлена ниже (таблица 3).

Таблица 3 - Особенности неонатального анамнеза у детей группы РАС1 и контрольной группы

Диагноз при рождении	РАС1 (n=96) Абс. (%)	Контрольная группа (n=39) Абс. (%)	p
Здоров	34 (35,4)	20 (51,3)	0,088
Недоношенность (<37 недель)	6 (6,2)	5 (12,8)	0,295
Задержка внутриутробного развития (ЗВУР)	7 (7,3)	4 (10,3)	0,729
ППЦНС	31 (32,3)	13 (33,3)	0,907
Неонатальная желтуха	48 (50,0)	17 (43,6)	0,499

При сравнении групп не выявлено статистически значимых различий по наличию патологий раннего неонатального периода в группах РАС и контрольной группы, а именно ППЦНС, неонатальная желтуха, недоношенность, ЗВУР. Доля здоровых детей при рождении также не различалась. Несмотря на опубликованные данные о связи патологий неонатального периода и РАС [73, 226], в проведенном исследовании статистически значимых различий выявлено не было.

Характеристики пищевого поведения оценивались на момент осмотра с использованием структурированного опроса родителей, проводимого врачом на приеме (оценка избирательности питания, пищевых стереотипов, рвотного рефлекса, предпочитаемой консистенции, реакции на новые продукты), анкеты частоты употребления продуктов (оценка количества продуктов в рационе), анкеты для оценки желудочно-кишечных симптомов (вопросы относительно наличия избирательности). Использование комбинированного подхода было обусловлено отсутствием валидированных русскоязычных инструментов комплексной оценки пищевого поведения у детей с РАС.

Итоговые характеристики включали:

1) наличие избирательности питания (избирательное/не избирательное). Под пищевой избирательностью понимается широкий спектр поведенческих реакций, связанных с приемом пищи, включая отказ от определенных продуктов, приверженность ограниченному пищевому репертуару, пищевые ритуалы и повышенную сенсорную чувствительность к характеристикам пищи [133];

2) наличие пищевых стереотипий во время приема пищи (например, желание есть из определенной посуды/определенными столовыми приборами/в определенном месте/под определенные мультфильмы);

3) наличие проявлений сенсорно-оральной чувствительности в виде рвотного рефлекса на вид/запах/текстуру пищи;

4) предпочитаемая консистенция пищи (жидкая/твердая, либо различия не принципиальны);

5) проба нового вкуса/текстуры: положительная реакция/с осторожностью, редкая проба/категорический отказ ребенка;

6) количество употребляемых продуктов в рационе. Для оценки разнообразия рациона дети были распределены по количеству потребляемых продуктов в рационе. По некоторым данным, избирательность описывается как употребление менее 20 продуктов в рационе, соответственно, распределение основывалось на данном аспекте [236] (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели пищевого поведения в группах PAC1 и контрольной группы

Показатель (абс., %)		PAC1 (n=96)	Контрольная группа (n=39)	p
Наличие избирательного питания	Избирательное	61 (63,5)	8 (20,5)	<0,001
	Неизбирательное	35 (36,5)	31 (79,5)	
Пищевые стереотипии	Наличие	14 (14,6)	3 (7,7)	0,393
	Отсутствие	82 (85,4)	36 (92,3)	

Продолжение таблицы 4

Показатель (абс., %)		РАС1 (n=96)	Контрольная группа (n=39)	p
Сенсорно-оральная чувствительность (рвотный рефлекс на вид/запах/текстуру)	Наличие	27 (28,1)	3 (7,7)	0,011
	Отсутствие	69 (71,9)	36 (92,3)	
Предпочитаемая консистенция пищи	Жидкая	18 (18,8)	3 (7,7)	0,250
	Твердая	38 (39,6)	16 (41,0)	
	Консистенция не принципиальна	40 (41,6)	20 (51,3)	
Проба нового вкуса/текстуры (проявления пищевой неофобии)	Категорический отказ	21 (21,8)	0 (0,0)	0,001
	Редкое согласие	40 (41,7)	14 (35,9)	
	Согласие	35 (36,5)	25 (64,1)	
Количество употребляемых продуктов в рационе	до 10 продуктов	13 (13,5)	3 (7,7)	0,001
	11-20 продуктов	48 (50,0)	4 (10,2)	
	более 20 продуктов	35 (36,5)	32 (82,1)	

По результатам анализа у детей группы РАС1 по сравнению с контрольной группой установлена статистически значимо более высокая распространенность избирательности питания, наличия рвотного рефлекса на тот или иной вид пищи (преимущественно вязкой), а также ограниченность рациона и проявления пищевой неофобии ($p < 0,05$ для всех показателей).

Оценку НПР у детей группы РАС1 проводили на основании клинического наблюдения и заключений специалистов (психолога, невролога). При формировании оцениваемых параметров учитывались критерии оценки НПР, представленные в приказе Минздрава РФ №211н (до 2025 г. приказ №514н), а также положения Клинических рекомендаций «Расстройства аутистического спектра» (2020, 2024).

В анализ включались следующие параметры НПР:

- 1) сформированность навыков самообслуживания (способность самостоятельно одеваться, пользоваться ложкой, пить из чашки, контролировать физиологические отправления);
- 2) развитие мелкой моторики (соответствие возрастной норме или отставание);
- 3) наличие проявлений агрессии по отношению к окружающим людям и/или аутоагрессии (по отношению к себе);
- 5) зрительный контакт (наличие стабильного зрительного контакта/скользящий зрительный контакт/отсутствие зрительного контакта);
- 6) указательный жест (наличие или отсутствие);
- 4) выраженность речевых нарушений (тяжелые, умеренные/легкие);
- 7) обращение ко взрослому (невербальное/ невербальное и вербальное/ вербальное) (таблица 5).

Таблица 5 - Параметры НПП у пациентов с РАС

Показатели	Категории	n (%)
Навыки самообслуживания	Не сформированы	16 (16,7)
	Частично сформированы	27 (28,1)
	Сформированы полностью	53 (55,2)
Мелкая моторика	Грубый дефицит	82 (85,4)
	Умеренный дефицит	10 (10,4)
	В пределах нормы	4 (4,2)
Агрессия/аутоагрессия	Нет	55 (57,3)
	Есть	41 (42,7)
Зрительный контакт	Отсутствие	7 (7,3)
	Скользящий	40 (41,7)
	Стабильный	49 (51,0)
Указательный жест	Нет	14 (14,6)
	В процессе формирования	6 (6,2)
	Есть	76 (79,2)
Выраженность речевых нарушений	Тяжелые	74 (77,1)
	Умеренные/легкие	22 (22,9)
Обращение ко взрослому	Невербальное	51 (53,1)
	Невербальное и Вербальное	17 (17,7)
	Вербальное	28 (29,2)

Проанализированы данные о перенесенных заболеваниях, которые могли влиять на дебют или течение РАС. Учитывались острые респираторные вирусные инфекции, инфекции средних и нижних дыхательных путей, инфекции мочевых

путей, острые кишечные инфекции, однако статистически значимых различий при сравнении группы РАС1 и контрольной группы обнаружено не было ($p>0,05$).

Дополнительно на первичном осмотре среди детей с РАС учитывалось наличие сопутствующей соматической патологии на основании жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра и предоставляемых пациентами результатов лабораторно-инструментальных обследований. Определение наличия соматической патологии проводилось на основании критериев, изложенных в действующих клинических рекомендациях (таблица 6).

Таблица 6 - Сопутствующая соматическая патология у детей с РАС

Диагноз	n (%)
Дисфункция желчного пузыря (ДфЖП)	57 (59,4)
Функциональный запор	20 (20,8)
Атопический дерматит (АД) в стадии неполной ремиссии	16 (16,7)
Рецидивирующие респираторные инфекции	10 (10,4)
Оксалатная кристаллурия	6 (6,2)
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	2 (2,1)
Железодефицитная анемия	2 (2,1)

Данные анкетирования по наличию желудочно-кишечных симптомов с целью ретроспективной оценки жалоб, беспокоящих пациентов в течение длительного времени, установили значимые различия. Среди пациентов группы РАС1 чаще, чем в контрольной группе регистрируется боль в животе ($p=0,010$), метеоризм ($p=0,011$), изменения характера стула (более жидкий/водянистый ($p=0,014$), наличие патологических примесей (слизь ($p<0,001$), кровь ($p=0,003$), а также нарушений акта дефекации в виде натуживания ($p<0,001$) и каломазания ($p<0,001$). Обнаруженные различия демонстрируют известные данные о более частой встречаемости гастроинтестинальных симптомов у пациентов с РАС [141, 212].

Полученные данные характеризуют обследованных детей с РАС как группу с характерными особенностями. Выявленные закономерности, в том числе нарушения НПП, а также особенности пищевого поведения и наличие сопутствующей соматической патологии в дальнейшем учитывались при анализе состояния кишечной микробиоты и кишечного барьера детей с РАС.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинико-лабораторные методы исследования

Всем пациентам, вошедшим в исследование, помимо сбора анамнестических данных, анкетирования и объективного осмотра проводились лабораторные исследования, а именно:

- 1) определение качественного и количественного состава микробиоты кишечника методом 16S рРНК секвенирования;
- 2) оценка состояния кишечного барьера с помощью определения уровня фекального кальпротектина и фекального зонулина;
- 3) определение уровня общего IgE в сыворотке крови;
- 4) исследование уровней специфических IgE к пищевым аллергенам в сыворотке крови.

Кал для исследования микробиоты методом 16S рРНК секвенирования, определения уровней фекального кальпротектина, фекального зонулина собирался в одноразовые стерильные емкости в домашних условиях, без примесей мочи и лекарственных средств, в особенности ректальных свечей. Образцы кала замораживали для хранения при температуре (-80°C).

Забор венозной крови осуществлялся натошак в условиях процедурного кабинета. Образцы крови у ребенка отбирали из локтевой вены в одну пробирку с дикалием этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА K₂OИ) в объеме 5 мл. Пробирки с кровью центрифугировали 3000 rpm на протяжении 10 минут. Полученную плазму и сыворотку замораживали для хранения в пробирках Eppendorf при температуре (-80°C).

2.3.2 Методы диагностики микробиоты кишечника

Качественный и количественный состав микробиоты кишечника оценивали методом высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК. Анализ проводили на базе научно-исследовательской лаборатории «Мультиомиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (руководитель к.б.н., доцент Григорьева Т.В.).

Исследование состава микробиоты кишечника осуществляли методом высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК. Выделение ДНК из образцов кала проводили с использованием коммерческого набора «SKYAMP STOOL DNA», арт. EDC328, SkyGen (Китай), согласно инструкции производителя. Подготовку библиотек проводили согласно протоколу «Preparing 16S Ribosomal RNA Gene Amplicons for the Illumina MiSeq System». Амплификацию V3-V4 фрагмента гена 16S рРНК проводили с использованием праймеров: прямой 341f:5'-TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCW GCAG-3'; обратный 806r:5'-GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGT ATCTAATCC-3' с последующей очисткой полученных ПЦР-продуктов с помощью магнитных частиц AMPure XP согласно протоколу. Далее проводили индексирование полученных ампликонов согласно протоколу «Preparing 16S Ribosomal RNA Gene Amplicons for the Illumina MiSeq System». После этого производили качественную и количественную проверку ДНК-библиотек и смешивали все образцы в эквимоллярных концентрациях. Качественную проверку библиотек производили на чипе Bioanalyzer DNA 1000 Chip, количественную на флуориметре Qubit 2.0.

Секвенирование полученных ДНК-библиотек осуществляли на платформе Illumina MiSeq (в режиме 2x300) согласно протоколу производителя.

Полученные последовательности генов 16S рРНК («риды») были подвергнуты контролю качества секвенирования с помощью программного обеспечения FastQC. С использованием ПО Trimmomatic [80] были удалены

прочтения ненадлежащего качества, а также служебные последовательности (адаптеров, линкеров и проч.), лигированных в ходе приготовления библиотек. Прочтения, прошедшие фильтр, были проанализированы с помощью ПО QIIME2 (версия 2022.8) [224]. Они были проанализированы с помощью алгоритма DADA2 [98]. Таксономическое профилирование производилось с использованием базы данных SILVA 138 с 99% процентным порогом сходства [259].

Для характеристики альфа-разнообразия микробного сообщества кишечника были использованы исследование филогенетического разнообразия, индекса Чао1, индекса Шеннона, индекса Симпсона, количество ASV:

1) Индекс Чао1 (Chao1) прогнозирует количество таксонов в выборке путем экстраполяции редких микроорганизмов, которые могли быть упущены из-за недостаточной выборки;

2) Филогенетическое разнообразие (Phylogenetic Diversity (PD)) – мера разнообразия, основанная на эволюционном развитии микроорганизмов. Показатель демонстрирует удаленность микроорганизмов микробного сообщества на филогенетическом древе;

3) Индекс Шеннона (Shannon index) – мера разнообразия и равномерности таксонов в микробном сообществе. Увеличение разнообразия микроорганизмов и увеличение равномерности распределения видов по таксонам повышают индекс Шеннона, а преобладание доминантных видов снижает индекс;

4) Индекс Симпсона (Simpson index) демонстрирует вероятность того, что две случайно выбранные особи принадлежат к разным видам.

5) Количество вариантов последовательности ампликонов (Amplicon Sequence Variant (ASV)) – уникальная последовательность ДНК, полученная в результате высокоточного секвенирования из метагеномного образца.

При описании таксономического состава микробиоты использованы следующие обозначения (согласно классификации SILVA 138):

NK4A214 group – филогенетическая группа семейства Oscillospiraceae;

RF39 – таксон, не идентифицированный на уровне культивируемого рода;

Family XIII AD3011 group – филогенетическая группа семейства Anaerovoracaceae;

Erysipelotrichaceae UCG-003 – филогенетическая группа семейства Erysipelatoclostridiaceae;

Eubacterium xylanophilum group – филогенетическая группа семейства Lachnospiraceae;

Eubacterium ventriosum group – филогенетическая группа семейства Lachnospiraceae;

Lachnospiraceae NK4A136 group– филогенетическая группа семейства Lachnospiraceae;

Lachnospiraceae UCG-001 – филогенетическая группа семейства Lachnospiraceae;

Lachnospiraceae UCG-010 – филогенетическая группа семейства Lachnospiraceae;

Lachnospiraceae ND3007 group – филогенетическая группа семейства Lachnospiraceae;

Ruminococcus gnavus group – филогенетическая группа семейства Lachnospiraceae;

Clostridium sensu stricto 1 – филогенетическая группа семейства Clostridiaceae;

Clostridia UCG-014 – таксон, не идентифицированный на уровне культивируемого рода, относится к классу Clostridia;

UCG-002 – филогенетическая группа семейства Oscillospiraceae;

UCG-003 – филогенетическая группа семейства Oscillospiraceae;

UCG-005 – филогенетическая группа семейства Oscillospiraceae;

CAG-56 – филогенетическая группа семейства Lachnospiraceae.

2.3.3 Методы оценки состояния кишечного барьера

Для оценки состояния кишечного барьера использовали неинвазивные методы: определение фекального зонулина (маркер тонкокишечной

проницаемости) и фекального кальпротектина (маркер кишечного воспаления). Проведение анализа осуществлялось на базе научно-исследовательской лаборатории «OpenLab Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (руководитель д.б.н., профессор Ризванов А.А.).

Определение фекального зонулина

Для количественного определения зонулина в образцах кала пациентов исследуемых групп был использован метод конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) в экстрактах кала, с помощью набора реагентов IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik AG, Bensheim, REF. K 5600, Germany). Референсные значения были следующими: <83,15 нг/мл – нормальная концентрация, 83,15-110,0 нг/мл – повышенная концентрация, >110,0 нг/мл – высокая концентрация.

Определение фекального кальпротектина

Для количественного определения фекального кальпротектина в образцах кала пациентов исследуемых групп был использован метод «сэндвич» ИФА в экстрактах фекалий, с использованием набора реагентов BUHLMANN fCal ELISA (Calprotectin ELISA Laboratories AG, REF.EK-CAL, Switzerland). Референсные значения были следующими: <80 мкг/г – нормальный уровень, 80 – 160 мкг/г – пограничный уровень, >160 мкг/г – повышенный уровень.

2.3.4 Определение общего IgE и специфических IgE к пищевым аллергенам

Исследование концентрации общего IgE и специфических IgE к пищевым аллергенам (пищевая панель) осуществлялось на базе научно-исследовательской лаборатории «OpenLab Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (руководитель д.б.н., профессор Ризванов А.А.).

Определение общего IgE

Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови проводили методом твердофазного ИФА с применением набора реагентов «IgE общий – ИФА – БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия, кат. А-8660) с уровнем чувствительности 2,5 МЕ/мл. Референсные значения были следующими: 0-60 МЕ/мл – 1-6 лет, 0-90 МЕ/мл – 6-10 лет.

Определение специфических IgE к пищевым аллергенам

Исследование концентрации специфических IgE к пищевым аллергенам в сыворотке крови проводили методом твердофазного неконкурентного непрямого ИФА с использованием коммерческого набора реагентов (IgE–АТ–ИФА, «Иммунотэкс», Россия). Анализ проводили в отношении следующих аллергенов: банан, груша, яблоко, глютен, мясо курицы, говядина, мясо кролика, свинина, конина, мясо индейки, баранина, треска, рис, кукурузная крупа, овсяная крупа, пшено, гречневая крупа, молоко коровье цельное, сыр голландский, желток куриного яйца вареный, белок куриного яйца вареный, морковь, картофель, цветная капуста, тыква, капуста белокочанная, кабачок.

Референсные значения были следующими: 0-100 нг/мл – легкая аллергическая реакция, 100-200 нг/мл – умеренная аллергическая реакция, 200-400 нг/мл – высокая аллергическая реакция, >400 нг/мл – очень высокая аллергическая реакция.

2.4 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась в среде языка программирования R v.3.6.3 в программе RStudio v.1.1.463, а также StatTech v. 4.13.0. Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовали критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Абсолютное большинство исследуемых параметров имело распределение, отличное от нормального.

Для сравнения двух независимых групп использовался U критерий Манна-Уитни. Для анализа трех и более групп использовался тест Краскела-Уоллиса. При наличии значимых различий проводили попарные пост-хок сравнения с помощью теста Данна с последующей коррекцией уровня значимости методом Бенджамини-Хохберга для контроля ложноположительных результатов при множественных сравнениях. Для оценки динамических изменений использовался непараметрический критерий Уилкоксона для связанных выборок с последующей коррекцией уровня значимости методом Бенджамини-Хохберга. Количественные показатели с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (МКИ: 1 квартиль; 3 квартиль).

Анализ корреляций между исследуемыми параметрами производился путем расчета непараметрического коэффициента корреляции Спирмена с последующей поправкой на множественные сравнения методом Бенджамини-Хохберга. Интерпретацию силы корреляционной связи проводили по шкале Чеддока: умеренная (0,3–0,5), заметная (0,5–0,7), высокая (0,7–0,9), весьма высокая (0,9–0,99).

Для сравнения качественных признаков между двумя независимыми группами использовались таблицы сопряженности с последующей проверкой гипотезы о независимости признаков. Для этого использовался критерий Хи-квадрат (χ^2) Пирсона. При нарушении условия ожидаемых частот (более 20% ячеек с ожидаемой частотой <5) применялся точный критерий Фишера (для четырехпольных таблиц) или точный критерий Фишера-Фримана-Холтона (для таблиц большей размерности). Для таблиц сопряженности 2×2 рассчитывали отношение шансов с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05. При $p < 0,05$ нулевую гипотезу об отсутствии различий/связей отвергали, различия считали статистически значимыми. При $p \geq 0,05$ делали заключение об отсутствии статистически значимых различий.

ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА У ДЕТЕЙ С РАС

3.1 Сравнительная характеристика микробиоты кишечника у детей с РАС до и после коррекции и контрольной группы

Сравнение состава микробиоты кишечника не выявило статистически значимых различий в показателях альфа-разнообразия между группами РАС1, РАС2, контрольной группой ($p > 0,05$). Однако установлены статистически значимые изменения относительной численности ряда бактериальных таксонов (рисунок 2).

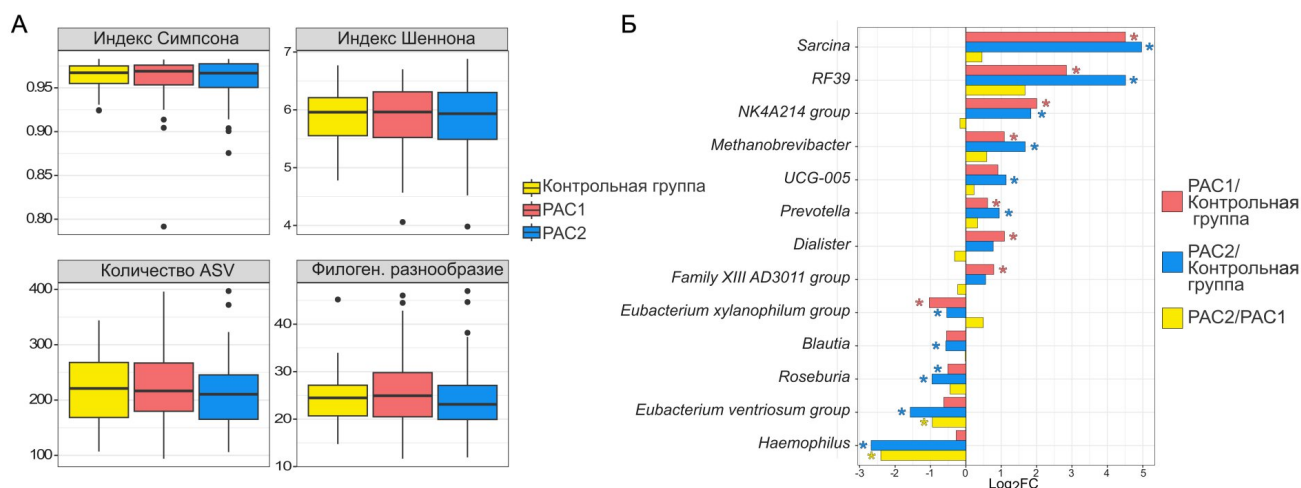


Рисунок 2 – Различия в альфа-разнообразии и относительной численности таксонов микробиоты кишечника в группах РАС1, РАС2, контрольной группы

А – Индексы альфа-разнообразия

Б – Относительная численность таксонов в сравниваемых группах

Положительные значения соответствуют повышению относительной численности таксонов в группе сравнения, отрицательные – снижению, * $p < 0,05$

В группе РАС1 относительно контрольной группы отмечалось статистически значимо более высокий уровень таксонов, обладающих провоспалительными свойствами: *Prevotella* ($p=0,009$), *Sarcina* ($p=0,005$), *Methanobrevibacter* ($p=0,043$). Также установлено повышение *Dialister* ($p=0,028$), таксона RF39 ($p=0,001$), NK4A214 group ($p=0,002$), Family XIII AD3011 group ($p=0,034$). Более низкий

уровень в группе PAC1 зафиксирован для КЦЖК-продуцирующих *Roseburia* ($p=0,032$) и *Eubacterium xylanophilum* group ($p=0,015$).

В группе PAC2 относительно контрольной группы сохранялись общие черты дисбиоза в виде более высокого уровня *Prevotella* ($p=0,014$), *Sarcina* ($p=0,008$), *Methanobrevibacter* ($p=0,026$), RF39 ($p=0,001$), NK4A214 group ($p=0,003$). Кроме того, в PAC2 выявлен более высокий уровень UCG-005 ($p=0,033$). Также относительно контрольной группы у пациентов PAC2 отмечались более низкие значения для КЦЖК-продуцирующих таксонов *Roseburia* ($p=0,006$), *Blautia* ($p=0,021$), *Eubacterium ventriosum* group ($p < 0,001$), *Eubacterium xylanophilum* group ($p=0,024$) и *Haemophilus* ($p=0,031$).

При сравнении групп PAC1 vs PAC2 зафиксировано только динамическое снижение *Eubacterium ventriosum* group ($p=0,001$) и *Haemophilus* ($p=0,049$) в группе PAC2.

*Парное сравнение групп PAC на фоне применения диеты
(ротационная/элиминационная) и синбиотика*

Сравнительный анализ парных групп PAC1 ($n=60$) и PAC2 ($n=60$), которые смогли следовать рекомендациям по питанию и приему синбиотика, выявил статистически значимые различия по ряду таксонов (таблица 7).

Таблица 7 – Статистически значимые 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

Продолжение таблицы 7

Показатель	PAC1 (n=60)	PAC2 (n=60)	p
	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
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
Eubacterium ventriosum group	0,06 [0,00; 0,16]	0,02 [0,00; 0,08]	0,001
Lachnospiraceae ND3007 group	0,05 [0,00; 0,12]	0,06 [0,00; 0,26]	0,009
Ruminococcus gnavus group	0,00 [0,00; 0,07]	0,00 [0,00; 0,00]	0,027

Примечание – в таблице представлена относительная численность таксонов (%).

При сравнительном анализе парных групп, у пациентов PAC2 (n=60) было зафиксировано снижение *Monoglobus*, *Ruminococcus gnavus* group, *Haemophilus*, *Eubacterium ventriosum* group. Параллельно в этой же группе отмечалось статистически значимое повышение *Terrisporobacter*, RF39, *Sutterella*, *Lachnospiraceae* ND3007 group.

Парное сравнение детей с PAC различных возрастных групп на фоне комплексной коррекции

Поскольку становление кишечной микробиоты в основном завершается к 3–5 годам и становится стабильной во взрослом состоянии [239, 251], анализ был проведен отдельно в двух возрастных подгруппах.

При парном сравнении детей с PAC в возрасте 3–5 лет (n=35) выявлена тенденция к снижению относительной численности таксона *Monoglobus* (PAC2 vs PAC1, p=0,057). В подгруппе 6–8 лет (n=25) статистически значимых изменений таксономического состава микробиоты не обнаружено (p>0,05) (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика относительной численности *Monoglobus* в возрастных подгруппах детей с PAC

Таксон	Возрастная группа	PAC1 Me [МКИ], %	PAC2 Me [МКИ], %	p
<i>Monoglobus</i>	3–5 лет (n=35)	0,55 [0,22; 1,30]	0,15 [0,05; 0,50]	0,057
	6–8 лет (n=25)	0,23 [0,14; 0,64]	0,33 [0,12; 0,50]	0,757

Показатели альфа-разнообразия значимо не различались ни в одной из возрастных подгрупп ($p>0,05$).

При прямом сравнении возрастных групп между собой (РАС1 (3–5 лет) vs РАС1 (6–8 лет), а также РАС2 (3–5 лет) vs РАС2 (6–8 лет)) статистически значимых различий не обнаружено, что свидетельствует об отсутствии выраженного влияния возрастного фактора на изученные показатели в обследованной когорте.

3.2 Состав кишечной микробиоты и особенности питания

Микробиота и вскармливание на первом году жизни

Опрос по распространенности различных типов вскармливания среди детей группы РАС и контрольной группы на первом году жизни не обнаружил статистически значимых различий в сравниваемых группах ($p=0,119$) (рисунок 3).

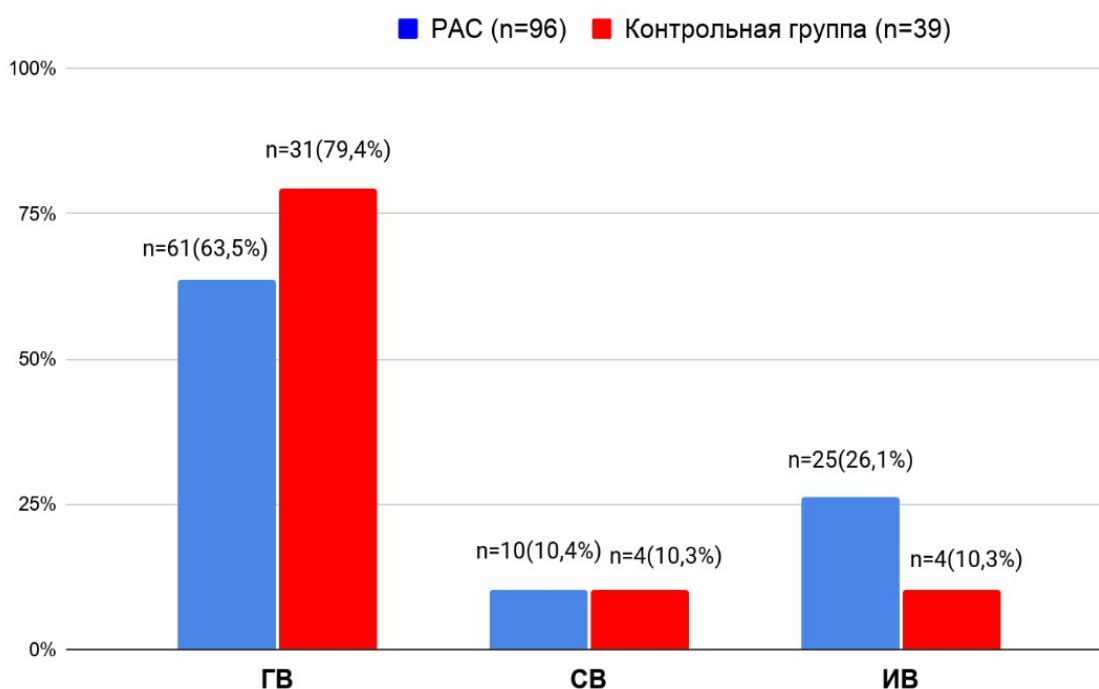


Рисунок 3 – Тип вскармливания на первом году жизни в группах РАС и контрольной группы

ГВ – грудное вскармливание; СВ – смешанное вскармливание; ИВ – искусственное вскармливание

Проведено сравнение микробиоты кишечника группы PAC1, которые на первом году жизни находились на ГВ (n=61) и искусственном вскармливании (ИВ) (n=25), а также контрольной группы на ГВ (n=31) (рисунок 4).

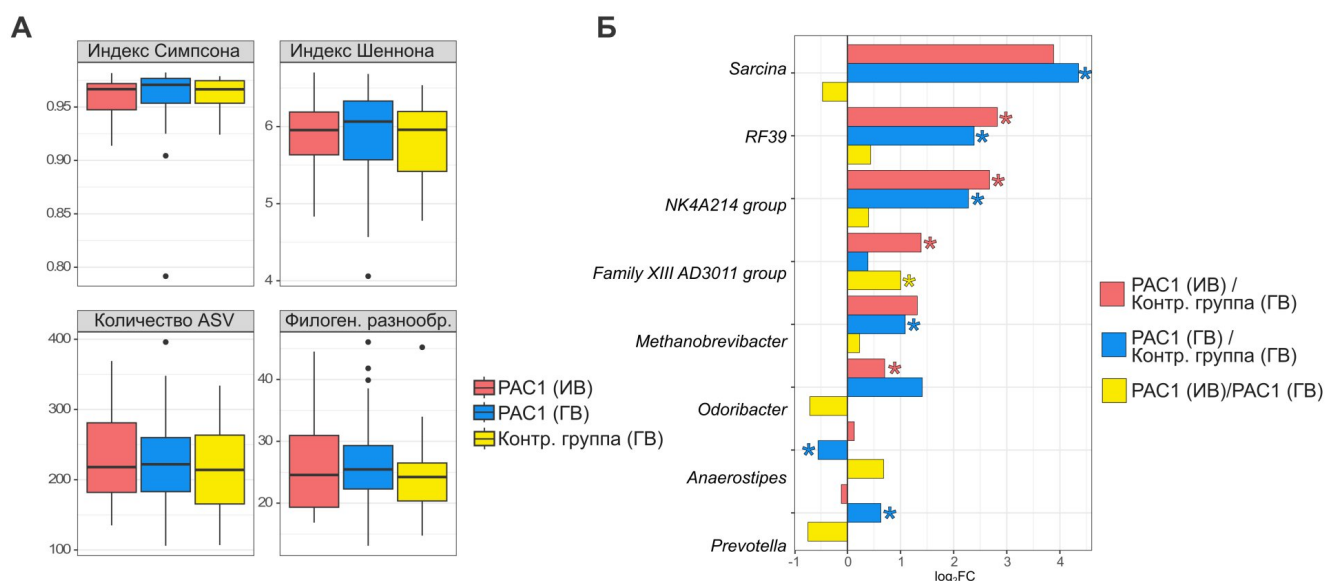


Рисунок 4 – Альфа-разнообразие и относительная численность таксонов микробиоты кишечника в группах PAC1 и контрольной группы в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни

А – Индексы альфа-разнообразия

Б – Относительная численность таксонов в сравниваемых группах

Положительные значения – повышение в группе сравнения, отрицательные – снижение, * $p < 0,05$

PAC1 (ИВ) – дети с PAC на ИВ; PAC1 (ГВ) – дети с PAC на ГВ; Контр. группа (ГВ) – контрольная группа на грудном вскармливании

В группе PAC1 (ГВ) по сравнению с контрольной группой (ГВ) установлены статистически значимо более высокие уровни таксонов, ассоциированных с провоспалительными свойствами *Prevotella* ($p=0,011$), *Sarcina* ($p=0,023$), RF39 ($p=0,021$), *Methanobrevibacter* ($p=0,016$), КЦЖК-продуцирующей NK4A214 group ($p=0,025$), а также снижение *Anaerostipes* ($p=0,041$).

В группе PAC1 (ИВ) по сравнению с контрольной группой (ГВ) микробиота характеризовалась высоким уровнем RF39 ($p=0,017$), а также таксонов с противовоспалительным потенциалом: *Odoribacter* ($p=0,030$) и NK4A214 group ($p=0,002$), Family XIII AD3011 group ($p=0,003$).

При прямом сравнении групп PAC1 (ИБ) и PAC1 (ГВ) выше была численность Family XIII AD3011 group в группе на ИВ ($p=0,032$).

Микробиота кишечника и избирательность питания

Был проведен анализ, исследующий зависимость наличия избирательности питания от характера вскармливания на первом году жизни, в частности ГВ и ИВ. При сопоставлении показателей не удалось установить статистически значимых различий (таблица 9).

Таблица 9 – Анализ избирательности питания в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни среди детей с PAC

Показатель	Категории	Вскармливание на 1 году (абс.,%)		P
		ИВ (n=25)	ГВ (n=61)	
Характер питания	неизбирательное	7 (28,0)	25 (41,0)	0,329
	избирательное	18 (72,0)	36 (59,0)	

Сравнение микробиоты кишечника в зависимости от наличия избирательности питания не показало значимых различий по альфа-разнообразию, однако продемонстрировала статистически значимые различия в относительной численности таксонов (рисунок 5).

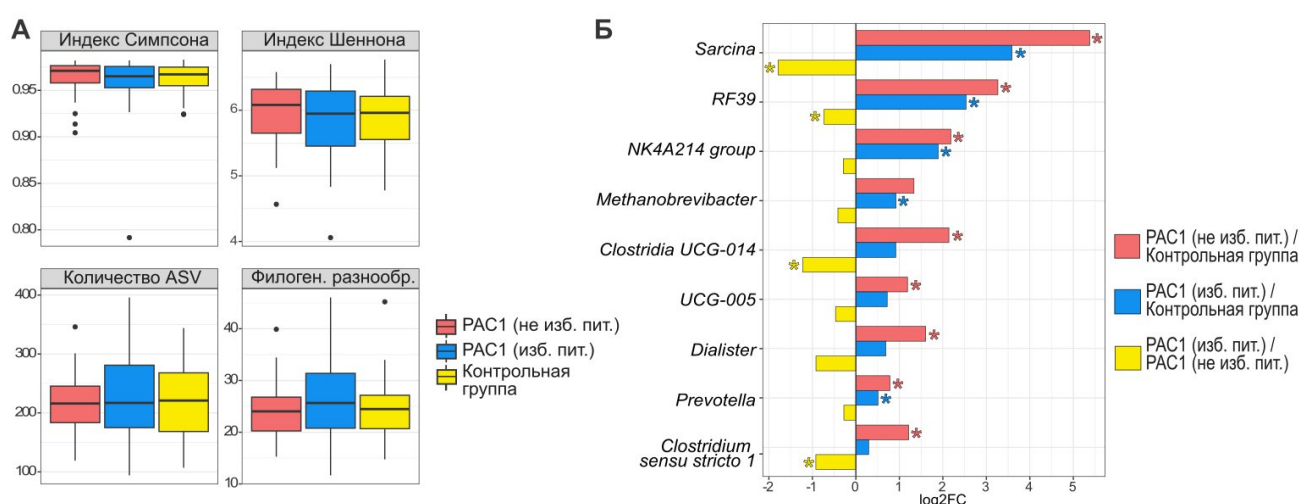


Рисунок 5 – Альфа-разнообразие и относительная численность таксонов микробиоты кишечника в группах PAC1 на избирательном, не избирательном питании и контрольной группой

А – Индексы альфа-разнообразия

Б – Относительная численность таксонов в сравниваемых группах

Положительные значения – повышение в группе сравнения, отрицательные –
снижение, * $p < 0,05$

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

Группа PAC1 на избирательном питании ($n=61$) по сравнению с контрольной группой характеризовалась статистически значимо более высокими уровнями провоспалительных *Prevotella* ($p=0,035$), *Sarcina* ($p=0,049$), *Methanobrevibacter* ($p=0,021$), RF39 ($p=0,026$), а также КЦЖК-продуцирующей NK4A214 group ($p=0,013$).

В группе PAC1 на неизбирательном питании ($n=35$) относительно контрольной группы также отмечались более высокие уровни *Prevotella* ($p=0,002$), *Sarcina* ($p=0,001$), NK4A214 group ($p=0,005$), RF39 ($p < 0,001$), Clostridia UCG-014 ($p=0,003$), UCG-005 ($p=0,034$), Clostridium sensu stricto 1 ($p=0,046$), а также *Dialister* ($p=0,048$).

Сравнение групп PAC1 (избирательное vs неизбирательное) также продемонстрировало статистически значимые различия. Таксономический профиль группы PAC1 с избирательностью отличался более низким уровнем КЦЖК-продуцирующих Clostridium sensu stricto 1 ($p=0,030$) и Clostridia UCG-014 ($p=0,002$), а также таксонов RF39 ($p=0,008$), *Sarcina* ($p=0,045$).

Корреляционный анализ состава микробиоты группы PAC1 продемонстрировал наличие отрицательной связи Clostridia UCG-014 с избирательностью питания ($r = -0,32$; $p < 0,05$). Также установлена статистически значимая отрицательная корреляция между частотой пробы новых продуктов и относительной численностью *Flavonifractor* ($r = -0,31$; $p < 0,05$).

Микробиота кишечника и диетические ограничения PAC1

Различные ограничения по питанию могут определять различия в составе кишечной микробиоты [22]. По результатам первичного опроса 83 (86,5%)

пациента группы РАС1 диеты не придерживались, 13 (13,5%) детей на момент вступления в исследование были на элиминационном питании (рисунок 6).

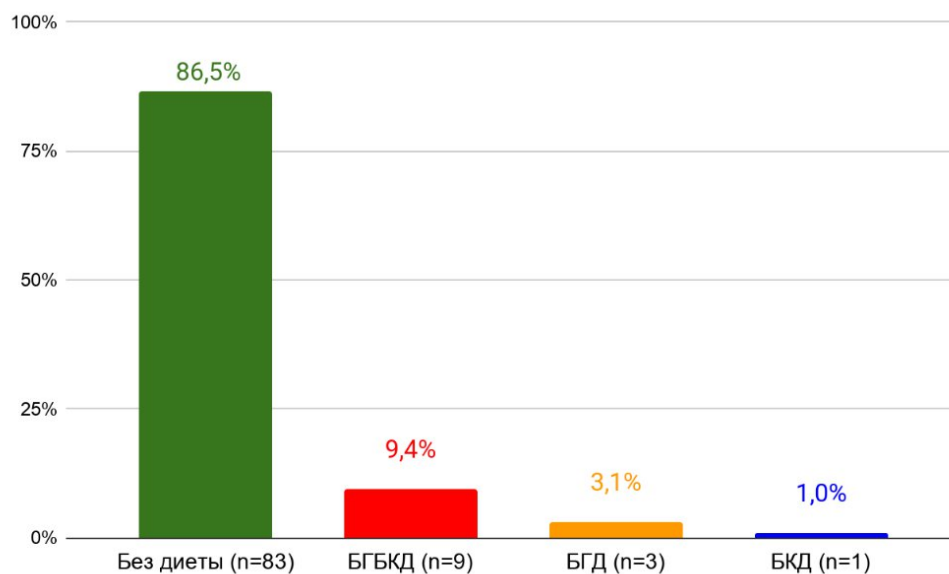


Рисунок 6 – Характер питания детей с РАС на момент вступления в исследование
БГБКД – комбинированная безглютеновая и безказеиновая диета; БГД – безглютеновая диета; БКД – безказеиновая диета

При сравнении группы РАС на элиминационных диетах (n=13) и не придерживающихся каких-либо ограничений по питанию (n=83), были выявлены статистически значимые различия (таблица 10).

Таблица 10 – Статистически значимые различия в микробиоте кишечника в группе РАС1, находящихся на диете и без нее

Таксон	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

У пациентов группы PAC1, не соблюдавших какую-либо диету в начале исследования, отмечались статистически значимо более высокие уровни относительной численности родов *Ruminococcus* и *Erysipelatoclostridium*.

У пациентов группы PAC1, соблюдавших диету на момент вступления в исследование, микробиота имела ассоциацию в виде статистически значимо более высоких уровней *Butyricicoccus*, UCG-003, обладающих бутират-продуцирующим свойством.

Кишечная микробиота и питание, назначенное детям с PAC в процессе исследования

По результатам первичного обследования 74 (81,3%) пациентам была рекомендована ротационная диета, 17 (18,7%) детям были назначены или сохранены элиминационные диеты (безглютеновая и/или безказеиновая). В динамике исследована микробиота 60 пациентов группы PAC2, полностью соблюдавших рекомендации по питанию и приему синбиотика. Сравнительный анализ микробиоты группы PAC2 в зависимости от соблюдаемой диеты выявил ряд статистически значимых различий (таблица 11).

Таблица 11 - Статистически значимые различия в микробиоте кишечника в группах PAC2 на различных типах диеты в сочетании с синбиотиком

Показатель	Элиминационная диета PAC2 (n=13)	Ротационная диета PAC2 (n=47)	p
	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
Индекс Симпсона	0,97 [0,95; 0,98]	0,97 [0,95; 0,98]	0,979
Индекс Шеннона	5,95 [5,68; 6,43]	5,86 [5,43; 6,25]	0,572
Количество ASV	227,00 [172,00; 275,00]	209,00 [162,50; 241,00]	0,240
Филогенетическое разнообразие (PD)	25,31 [20,05; 27,59]	23,10 [19,82; 26,35]	0,490
Индекс Чао1	227,00 [175,75; 289,00]	209,38 [166,56; 249,46]	0,346
<i>Erysipelotrichaceae</i> UCG-003	0,13 [0,03; 0,33]	0,64 [0,25; 1,39]	0,029
<i>Streptococcus</i>	0,20 [0,04; 0,28]	0,41 [0,18; 0,90]	0,022
<i>Lachnospiraceae</i> UCG-001	0,04 [0,00; 0,09]	0,00 [0,00; 0,00]	0,010
CAG-56	0,07 [0,00; 0,24]	0,00 [0,00; 0,06]	0,018

Показатели альфа-разнообразия не различались между группами ($p > 0,05$). При сравнении типов диет в группе PAC2 установлено, что по сравнению с элиминационной диетой, ротационная диета ассоциирована с более высокой относительной численностью Erysipelotrichaceae UCG-003 и *Streptococcus*, а также более низкой – Lachnospiraceae UCG-001 и CAG-56.

Поскольку основным вмешательством по коррекции питания была ротационная диета, проведенное парное сравнение групп PAC1 и PAC2 ($n=47$) по данному признаку также определило особенности перестройки микробиоты кишечника (таблица 12).

Таблица 12 – Статистически значимые различия в микробиоте кишечника при парных сравнениях групп PAC на ротационной диете и синбиотике

Показатель	PAC1 (n=47)	PAC2 (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 Чао1	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
Eubacterium ventriosum group	0,07 [0,00; 0,16]	0,02 [0,00; 0,08]	0,001
Lachnospiraceae ND3007 group	0,06 [0,00; 0,11]	0,07 [0,00; 0,26]	0,025

Динамически на фоне ротационной диеты в сочетании с синбиотиком в группе PAC2 отмечалось статистически значимое снижение уровня *Monoglobus*, Eubacterium ventriosum group, а также повышение уровня *Sutterella*, *Butyricimonas*, Lachnospiraceae ND3007 group.

3.3 Оценка состояния кишечного барьера у пациентов с РАС

3.3.1 Маркеры кишечной проницаемости и кишечного воспаления при сравнении групп РАС и контрольной группы

Сравнительный анализ медиан в группах РАС1, РАС2 и контрольной группе не выявил статистически значимых различий (таблица 13).

Таблица 13 – Различия в концентрации фекального кальпротектина и фекального зонулина в группах РАС1, РАС2, контрольной группы

Показатель, Ме [МКИ]	n	РАС1	n	РАС2	n	Контрольная группа	Р
		1		2		3	
Фекальный зонулин (нг/мл)	86	138,40 [87,06;241,41]	44	106,55 [68,46;175,78]	22	116,33 [90,58;201,16]	$p_{1-2}=0,105$ $p_{1-3}=0,358$ $p_{2-3}=0,677$
Фекальный кальпротектин (мкг/г)	93	28,11 [11,55;59,77]	57	29,17 [16,79;63,57]	38	37,52 [14,76;63,60]	$p_{1-2}=0,743$ $p_{1-3}=0,865$ $p_{2-3}=0,714$

При дополнительной оценке распределения уровней ФК и ФЗ с учетом установленных категорий (нормальный, пограничный, повышенный) статистически значимых различий между группами РАС1, РАС2 и контрольной группы не обнаружено ($p=0,248$ для ФЗ и $p=0,428$ для ФК).

При парном сравнении образцов РАС1 и РАС2 у детей, полностью соблюдавших рекомендации по диетическим ограничениям и приему синбиотика, выявлены статистически значимые различия (таблица 14).

Таблица 14 – Различия в уровнях фекального кальпротектина и фекального зонулина в парных группах сравнения среди детей с РАС на фоне коррекции

Показатель	n	РАС1	n	РАС2	p
		Ме [МКИ]		Ме [МКИ]	
Фекальный зонулин (нг/мл)	42	157, 42 [90,53; 314,16]	42	112,53 [69,44; 180,22]	0,018
Фекальный кальпротектин (мкг/г)	57	23,63 [9,46; 56,49]	57	28,61 [15,66; 62,84]	0,657

Уровень ФЗ в группе РАС2 был ниже, чем в РАС1. Уровень ФК значимо не изменился.

3.3.2 Связь маркеров кишечной проницаемости и кишечного воспаления с диетой

При сравнении подгрупп РАС1 в зависимости от соблюдения элиминационной диеты на момент включения в исследование выявлены следующие статистически значимые различия (таблица 15).

Таблица 15 - Различия в уровнях маркеров кишечной проницаемости и кишечного воспаления в группе РАС1 на элиминационной диете и без нее

Показатель, Ме [МКИ]	n	РАС1 (без диеты)	n	РАС1 (элиминационная диета)	p
Фекальный зонулин (нг/мл)	73	144,2 [94,50; 259,1]	13	98,35 [76,60; 155,65]	0,114
Фекальный кальпротектин (мкг/г)	80	34,45 [13,33; 63,96]	13	11,97 [3,70; 28,11]	0,023

У детей группы РАС1, соблюдавших элиминационную диету, уровень ФК был значимо ниже, чем у детей, не придерживавшихся диеты.

Также исследовались уровни ФК и ФЗ в зависимости от назначенной диеты. Статистически значимых различий в сравниваемых группах не обнаружено (таблица 16).

Таблица 16 - Различия в уровнях маркеров кишечной проницаемости и кишечного воспаления в группе РАС2 в зависимости от назначенной диеты

Показатель, Ме [МКИ]	n	РАС2 (элиминационная диета)	n	РАС2 (ротационная диета)	p
Фекальный зонулин (нг/мл)	10	136,23 [90,36; 211,61]	34	102,45 [65,58; 158,25]	0,257
Фекальный кальпротектин (мкг/г)	13	27,11 [15,63; 30,92]	44	31,66 [17,33; 71,01]	0,106

При сравнении долей различных категорий ФК и ФЗ у детей с РАС2 на элиминационной диете статистически значимых различий также не было выявлено ($p=0,248$ и $p=0,069$ соответственно).

При этом установлено статистически значимое снижение уровня фекального зонулина в группе РАС2 при парных сравнениях групп РАС на ротационной диете (таблица 17).

Таблица 17 - Различия в уровнях маркеров кишечной проницаемости и кишечного воспаления при парных сравнениях групп РАС на ротационной диете

Показатель, Ме [МКИ]	n	РАС1	РАС2	p
Фекальный зонулин (нг/мл)	33	185,05 [112,65; 352,30]	106,55 [66,40; 160,35]	0,001
Фекальный кальпротектин (мкг/г)	44	34,81 [2,85; 60,06]	28,89 [16,51; 71,01]	0,763

Корреляционный анализ в группе РАС1 установил статистически значимую связь ($p < 0,05$) между ФК и бактериями рода *Dorea* ($r=0,32$), *Streptococcus* ($r=0,39$), некультивируемой группой UCG-003 ($r= -0,32$), а также ФЗ и бактериями рода *Dorea* ($r=0,32$), *Streptococcus* ($r=0,39$).

3.4 Микробиота кишечника детей с РАС и сопутствующая патология

В начале исследования в рамках очного приема проводился сбор жалоб, анамнеза и осмотр группы РАС1 с целью выявления сопутствующей патологии, которая может влиять на состав кишечной микробиоты, состояние кишечного барьера и, соответственно, нервно-психический статус (таблица 6). Дополнительно была выделена группа РАС1 (соматически здоровые), у которых не было выявлено никаких сопутствующих соматических заболеваний ($n=22$). Для проведения сравнительного анализа детей с РАС в зависимости от наличия патологии ЖКТ, дети с сопутствующими ДфЖП и функциональными запорами были объединены в одну группу ($n=60$), поскольку большинство из них имели сочетание данных патологий.

Анализ показателей альфа-разнообразия, а также маркеров кишечного воспаления и проницаемости (ФК, ФЗ) не выявил статистически значимых различий между подгруппами РАС1 с ЖКТ-патологией ($n=60$), РАС1 (соматически здоровые) ($n=22$) и контрольной группой ($n=39$) ($p > 0,05$) (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнение альфа-разнообразия и относительной численности таксонов микробиоты кишечника у детей с РАС в зависимости от наличия сопутствующей патологии ЖКТ

Показатель, Ме [МКИ]	РАС1 (ЖКТ), n=60	РАС1 (соматически здоровые), n=22	Контроль, n=39	p
	1	2	3	
Индекс Симпсона	0,97 [0,95;0,98]	0,97 [0,96; 0,97]	0,97 [0,96; 0,98]	$p_{1-3}=0,698$ $p_{2-3}=1,000$ $p_{1-2}=0,943$
Индекс Шеннона	5,95 [5,58; 6,29]	6,09 [5,80; 6,32]	5,96 [5,55; 6,21]	$p_{1-3}=0,773$ $p_{2-3}=0,829$ $p_{1-2}=0,530$
Количество ASV	212,00 [179,75; 259,25]	235,00 [195,75; 297,50]	221,00 [168,50; 268,00]	$p_{1-3}=0,935$ $p_{2-3}=0,268$ $p_{1-2}=0,510$
Филогенетическое разнообразие (PD)	24,57 [20,49; 29,66]	25,53 [22,34; 33,34]	24,47 [20,68; 27,15]	$p_{1-3}=0,458$ $p_{2-3}=0,450$ $p_{1-2}=0,530$
Индекс Чаол	216,05 [181,50; 261,50]	240,69 [204,16; 297,56]	227,00 [173,00; 268,00]	$p_{1-3}=0,990$ $p_{2-3}=0,322$ $p_{1-2}=0,563$
Lachnospiraceae NK4A136 group	0,42 [0,23; 0,92]	1,03 [0,60; 1,45]	0,58 [0,25; 1,13]	$p_{1-3}=0,244$ $p_{2-3}=0,201$ $p_{1-2}=0,031$
<i>Prevotella</i>	0,52 [0,04; 10,17]	0,67 [0,13; 7,42]	0,00 [0,00; 0,65]	$p_{1-3}=0,013$ $p_{2-3}=0,009$ $p_{1-2}=0,549$
<i>Streptococcus</i>	0,31 [0,13; 0,72]	0,19 [0,11; 0,62]	0,59 [0,21; 1,55]	$p_{1-3}=0,037$ $p_{2-3}=0,042$ $p_{1-2}=0,437$
NK4A214 group	0,14 [0,05; 0,49]	0,15 [0,02; 0,43]	0,02 [0,00; 0,14]	$p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,029$ $p_{1-2}=0,814$
<i>Sarcina</i>	0,00 [0,00; 0,27]	0,00 [0,00; 0,47]	0,00 [0,00; 0,00]	$p_{1-3}=0,006$ $p_{2-3}=0,035$ $p_{1-2}=0,893$
<i>Methanobrevibacter</i>	0,00 [0,00; 0,09]	0,01 [0,00; 0,28]	0,00 [0,00; 0,00]	$p_{1-3}=0,050$ $p_{2-3}=0,013$ $p_{1-2}=0,195$
RF39	0,02 [0,00; 0,24]	0,04 [0,00; 0,18]	0,00 [0,00; 0,01]	$p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,028$ $p_{1-2}=0,815$

Продолжение таблицы 18

Показатель, Ме [МКИ]	РАС1 (ЖКТ), n=60	РАС1 (соматически здоровые), n=22	Контроль, n=39	p
	1	2	3	
Family XIII AD3011 group	0,17 [0,05; 0,32]	0,16 [0,05; 0,24]	0,06 [0,01; 0,16]	p₁₋₃=0,015 p ₂₋₃ =0,189 p ₁₋₂ =0,496
Eubacterium xylanophilum group	0,00 [0,00; 0,08]	0,03 [0,00; 0,09]	0,06 [0,02; 0,23]	p₁₋₃=0,021 p ₂₋₃ =0,138 p ₁₋₂ =0,667
<i>Coprobacter</i>	0,00 [0,00; 0,03]	0,04 [0,00; 0,10]	0,00 [0,00; 0,01]	p ₁₋₃ =0,561 p₂₋₃=0,031 p₁₋₂=0,036

Вне зависимости от наличия ЖКТ-патологии в представленных группах РАС установлено статистически значимо более высокие уровни *Prevotella*, NK4A214 group, *Sarcina*, *Methanobrevibacter*, RF39 по сравнению с контрольной группой. В обеих подгруппах РАС также отмечался более низкий относительный уровень *Streptococcus* по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Кроме того, у детей с ЖКТ-патологией по сравнению с контрольной группой установлена более высокая численность Family XIII AD3011 group и низкая – Eubacterium xylanophilum group, тогда как у соматически здоровых детей с РАС отмечался более высокий уровень *Coprobacter*.

У детей с ЖКТ-патологией относительно РАС1 (соматически здоровые) отмечено более низкое относительное содержание бутират-продуцирующих таксонов *Coprobacter* и Lachnospiraceae NK4A136 group ($p < 0,05$).

Статистически значимые различия при сравнении подгрупп РАС1 в зависимости от наличия других сопутствующих состояний (атопический дерматит, рецидивирующие респираторные инфекции) были получены, но не представлены в связи с малочисленностью групп детей с данными заболеваниями.

Заключение по главе:

Микробиота кишечника детей с РАС характеризуется изменениями таксонального состава при отсутствии различий по показателям альфа-разнообразия. Наиболее устойчивыми изменениями являлись повышение

Prevotella, *Sarcina*, *Methanobrevibacter*, RF39, повышение NK4A214 group и снижение ряда КЦЖК-продуцирующих таксонов (*Roseburia*, *Eubacterium xylanophilum* group).

Характер питания ассоциировался с особенностями микробиоты кишечника. У детей с РАС на фоне избирательности питания отмечалось снижение КЦЖК-продуцирующих *Clostridium sensu stricto* 1 и *Clostridia* UCG-014, для *Clostridia* UCG-014 выявлена отрицательная корреляция с избирательностью питания. Исходное длительное соблюдение элиминационных диет сопровождалось увеличением относительной численности бутират-продуцирующих *Butyricicoccus* и UCG-003, а также снижением *Erysipelatoclostridium*.

На фоне комплексной коррекции наблюдалось статистически значимое снижение уровня фекального зонулина и отдельные положительные изменения в составе микробиоты, которые включили снижение *Monoglobus*, *Ruminococcus gnavus* group, а также повышение КЦЖК-продуцирующей *Lachnospiraceae* ND3007 group, однако признаки дисбиоза также сохранялись.

Сопутствующая патология ЖКТ не сопровождалась формированием принципиально отличного микробного профиля, однако ассоциировалась со снижением отдельных КЦЖК-продуцирующих таксонов (*Coprobacter* и *Lachnospiraceae* NK4A136 group).

ГЛАВА 4 СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЯХ НЕРВНО- ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

4.1 Взаимосвязь микробиоты кишечника и показателей ННР

На первом этапе исследования был проведен анализ нарушений альфа-разнообразия и состава микробиоты кишечника у детей с различными вариантами нарушения нервно-психического развития с целью оценки взаимосвязи в рамках оси «микробиота–кишечник–мозг».

Зрительный контакт

По результатам анализа, стабильный зрительный контакт характеризуется статистически значимо более высоким альфа-разнообразием микробиоты кишечника (количество ASV, PD, индекс Чаол; $p < 0,01$) по сравнению с нарушением зрительного контакта (таблица 19).

Таблица 19 - Оценка показателей альфа-разнообразия микробиоты кишечника и относительной ее численности в зависимости от наличия зрительного контакта в группе PAC1

Параметр	нарушение зрительного контакта (n=47)	стабильный зрительный контакт (n=49)	p
	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
Индекс Симпсона	0,96 [0,95; 0,97]	0,97 [0,96; 0,98]	0,156
Индекс Шеннона	5,90 [5,38; 6,20]	6,06 [5,74; 6,39]	0,078
Количество ASV	203,00 [172,00; 230,50]	242,00 [192,00; 301,00]	0,004
Филогенетическое разнообразие (PD)	22,86 [19,64; 26,00]	26,88 [22,40; 31,88]	0,003
Индекс Чаол	208,25 [175,83; 232,50]	242,00 [195,60; 301,00]	0,005
<i>Anaerostipes</i>	1,52 [0,84; 2,86]	0,78 [0,46; 1,84]	0,030
<i>Prevotella</i>	0,19 [0,00; 3,58]	1,94 [0,14; 12,23]	0,007
<i>Streptococcus</i>	0,44 [0,24; 0,92]	0,21 [0,12; 0,65]	0,046
<i>Odoribacter</i>	0,09 [0,01; 0,22]	0,23 [0,06; 0,36]	0,007
UCG-003	0,05 [0,00; 0,16]	0,16 [0,04; 0,42]	0,014

Продолжение таблицы 19

Параметр	нарушение зрительного контакта (n=47)	стабильный зрительный контакт (n=49)	p
	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
<i>Butyricimonas</i>	0,00 [0,00; 0,10]	0,02 [0,00; 0,17]	0,044
CAG-56	0,00 [0,00; 0,03]	0,03 [0,00; 0,12]	0,008

Также установлено, что в группе со стабильным контактом выше относительная численность *Prevotella*, *Odoribacter*, UCG-003, *Butyricimonas* и CAG-56, тогда как в группе с нарушением контакта повышены *Anaerostipes* и *Streptococcus* ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную связь между зрительным контактом и PD ($r=0,30$), что демонстрирует устойчивые связи разнообразия микробиоты и НПР.

Речевое развитие

Установлены статистически значимые различия в группах сравнения детей с РАС в зависимости от выраженности речевых нарушений. У пациентов с более выраженными речевыми нарушениями статистически значимо ниже показатели альфа-разнообразия (индекс Шеннона, количество ASV, PD, индекс Чаол) (таблица 20).

Таблица 20 – Оценка показателей альфа – разнообразия микробиоты кишечника и относительной ее численности в зависимости от выраженности речевых нарушений в группе РАС1

Показатель	Тяжелые речевые нарушения (n=74)	Умеренные и легкие речевые нарушения (n=22)	p
	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
Индекс Симпсона	0,97 [0,95; 0,97]	0,97 [0,96; 0,98]	0,078
Индекс Шеннона	5,93 [5,43; 6,19]	6,34 [5,89; 6,47]	0,008
Количество ASV	209,50 [175,25; 243,50]	274,00 [211,00; 324,75]	0,003
Филогенетическое разнообразие (PD)	23,96 [20,24; 28,34]	27,84 [24,40; 33,89]	0,019
Индекс Чаол	214,50 [179,75; 251,64]	274,00 [212,10; 324,95]	0,003

Продолжение таблицы 20

Показатель	Тяжелые речевые нарушения (n=74)	Умеренные и легкие речевые нарушения (n=22)	p
	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
<i>Alistipes</i>	1,93 [0,65; 4,62]	4,67 [3,18; 7,49]	0,001
UCG-002	1,38 [0,38; 3,16]	3,36 [1,07; 5,02]	0,017
<i>Barnesiella</i>	0,22 [0,00; 1,30]	1,41 [0,29; 2,49]	0,011
<i>Odoribacter</i>	0,15 [0,02; 0,29]	0,25 [0,11; 0,37]	0,038
<i>Sutterella</i>	0,00 [0,00; 0,05]	0,05 [0,00; 0,11]	0,009
Family XIII AD3011 group	0,13 [0,02; 0,26]	0,23 [0,10; 0,39]	0,016
Lachnospiraceae UCG-010	0,00 [0,00; 0,06]	0,07 [0,00; 0,16]	0,013
<i>Copro bacter</i>	0,00 [0,00; 0,00]	0,05 [0,02; 0,12]	<0,001

Также в группе с тяжелыми речевыми нарушениями отмечался более низкий уровень *Alistipes*, UCG-002, *Barnesiella*, *Odoribacter*, Family XIII AD3011, Lachnospiraceae UCG-010, *Copro bacter*, *Sutterella*. Таким образом, менее выраженные речевые нарушения ассоциированы с более высоким альфа-разнообразием и большей представленностью ряда таксонов, часть которых обладает КЦЖК-продуцирующим и противовоспалительным потенциалом. Корреляционный анализ продемонстрировал наличие значимой связи ($p < 0,05$) между степенью развития речи и уровнем *Alistipes* ($r=0,36$), *Copro bacter* ($r=0,37$).

Мелкая моторика

Анализ показателей альфа-разнообразия и относительной численности таксонов в зависимости от сформированности мелкой моторики выявил статистически значимо более низкие значения относительной численности Family XIII AD3011 group с потенциально протективными свойствами у детей с грубым дефицитом мелкой моторики ($n=82$) по сравнению с детьми, имеющими умеренный дефицит или норму ($n=14$) ($p=0,025$).

Навыки самообслуживания

Анализ микробиоты в зависимости от сформированности навыков самообслуживания установил, что у детей со сформированными навыками выше уровни КЦЖК- продуцирующих *Coprococcus* и *Lachnospiraceae* UCG-010, а у детей с дефицитом навыков выше уровень условно-патогенного *Eggerthella*. Альфа-разнообразие статистически значимо не различалось ($p > 0,05$) (таблица 21)

Таблица 21 - Оценка показателей альфа- разнообразия микробиоты и относительной ее численности в зависимости от сформированности навыков самообслуживания в группе PAC1

Показатель	дефицит навыков самообслуживания (n=43)	сформированные навыки самообслуживания (n=53)	p
	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
Индекс Симпсона	0,96 [0,95; 0,98]	0,97 [0,96; 0,98]	0,130
Индекс Шеннона	5,90 [5,51; 6,21]	6,08 [5,72; 6,36]	0,109
Количество ASV	209,00 [177,50; 266,50]	223,00 [185,00; 266,00]	0,325
Филогенетическое разнообразие (PD)	24,56 [19,64; 29,41]	24,95 [21,79; 30,14]	0,568
Индекс Чао1	213,00 [180,00; 271,21]	228,14 [186,00; 266,50]	0,290
<i>Coprococcus</i>	0,43 [0,16; 1,21]	0,76 [0,40; 1,28]	0,049
<i>Eggerthella</i>	0,02 [0,00; 0,11]	0,00 [0,00; 0,04]	0,003
<i>Lachnospiraceae</i> UCG-010	0,00 [0,00; 0,07]	0,03 [0,00; 0,11]	0,048

Корреляционный анализ установил отрицательную связь между уровнем *Eggerthella* и сформированностью навыков самообслуживания ($r = -0,30$, $p < 0,05$).

Указательный жест

При сравнении детей с наличием и отсутствием указательного жеста статистически значимых различий в альфа-разнообразии не обнаружено ($p > 0,05$). В группе с наличием указательного жеста (n=76) выше относительная численность *Odoribacter* ($p=0,033$) и *Eubacterium xylanophilum* group ($p=0,016$).

Поведенческие нарушения (агрессия и аутоагрессия)

Исследование состава микробиоты и ее разнообразия в группе PAC1 по наличию поведенческих нарушений (агрессия, аутоагрессия) установило статистически значимо более высокую численность бактерий рода *Slackia* ($p=0,034$) в группе PAC1 без проявлений агрессии или аутоагрессии ($n=55$) по сравнению с группой PAC1, которые имели данные нарушения ($n=41$).

Способ обращения ко взрослому

Анализ показателей альфа-разнообразия и таксономического состава микробиоты кишечника в зависимости от предпочтительного способа обращения ко взрослому в группе PAC1 также выявил статистически значимые различия (таблица 22).

Таблица 22 – Оценка показателей альфа-разнообразия микробиоты кишечника и относительной ее численности в зависимости от способа обращения ко взрослому в группе PAC1

Показатель	Преимущественно невербальный ($n=68$)	Вербальный ($n=28$)	p
	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
Индекс Симпсона	0,97 [0,95; 0,97]	0,97 [0,96; 0,98]	0,027
Индекс Шеннона	5,93 [5,48; 6,19]	6,27 [5,72; 6,45]	0,020
Количество ASV	209,50 [178,00; 244,75]	250,50 [196,00; 308,25]	0,020
Филогенетическое разнообразие (PD)	24,07 [20,25; 28,59]	26,76 [22,61; 31,99]	0,080
Индекс Чао1	214,50 [180,00; 253,00]	254,43 [203,50; 308,25]	0,027
<i>Alistipes</i>	1,86 [0,81; 4,53]	4,67 [2,67; 5,85]	0,008
<i>Clostridium sensu stricto 1</i>	0,59 [0,24; 1,71]	0,26 [0,14; 0,56]	0,037
<i>Odoribacter</i>	0,11 [0,02; 0,24]	0,27 [0,11; 0,44]	0,009
UCG-003	0,06 [0,00; 0,21]	0,20 [0,08; 0,44]	0,010
<i>Lachnospiraceae</i> UCG-010	0,00 [0,00; 0,07]	0,04 [0,01; 0,12]	0,023
<i>Coprobacter</i>	0,00 [0,00; 0,01]	0,04 [0,00; 0,12]	<0,001

У детей с преимущественно вербальным способом обращения отмечались более высокие показатели альфа-разнообразия по индексу Симпсона, индексу

Шеннона, количеству ASV и индексу Чао1 по сравнению с детьми с преобладанием невербального способа общения. Также в группе детей с преимущественно вербальным способом общения выявлена более высокая относительная численность бактерий родов *Alistipes*, *Odoribacter*, UCG-003, Lachnospiraceae UCG-010 и *Coproacter*. В то же время относительная численность *Clostridium sensu stricto* 1 была значимо ниже по сравнению с группой с преобладанием невербального способа общения.

4.2 Динамика показателей НПП на фоне коррекции питания и синбиотика

По результатам анализа показателей НПП при динамическом исследовании парных групп с РАС (n=60) за 6 месяцев установлено статистически значимое улучшение по показателю мелкой моторики (p=0,005): доля детей с грубым дефицитом снизилась с 86,7% до 75,0%, а доля детей с умеренным дефицитом и нормой увеличилась с 13,3% до 25,0%. Также 7 (11,7%) детей (p=0,008) снизили проявления агрессии и аутоагрессии. По остальным показателям статистически значимых изменений не выявлено (p>0,05 для всех сравнений) (таблица 23).

Таблица 23 – Оценка показателей НПП в парных группах пациентов с РАС на разных этапах исследования

Показатель (абс., %)	Категория	РАС1 (n=60)	РАС2 (n=60)	p
Зрительный контакт	Отсутствует	5 (8,3)	3 (5,0)	0,083
	Скользкий	28 (46,7)	29 (48,3)	
	Стабильный	27 (45,0)	28 (46,7)	
Мелкая моторика	Грубый дефицит	52 (86,7)	45 (75,0)	0,005
	Умеренный дефицит	5 (8,3)	11 (18,3)	
	В пределах нормы	3 (5,0)	4 (6,7)	
Навыки самообслуживания	Не сформированы	11 (18,3)	10 (16,7)	0,083
	Частично сформированы	18 (30,0)	17 (28,3)	
	Сформированы полностью	31 (51,7)	33 (55,0)	
Указательный жест	нет	8 (13,3)	8 (13,3)	0,317
	в процессе формирования	4 (6,7)	3 (5,0)	
	есть	48 (80,0)	49 (81,7)	
Агрессия/аутоагрессия	нет	31 (51,7)	38 (63,3)	0,008
	есть	29 (48,3)	22 (36,7)	

Продолжение таблицы 23

Показатель (абс., %)	Категория	РАС1 (n=60)	РАС2 (n=60)	p
Обращение ко взрослому	невербальное	31 (51,7)	28 (46,7)	0,083
	Невербальное+вербальное	17 (28,3)	20 (33,3)	
	Вербальное	12 (20,0)	12 (20,0)	

Дополнительно была проведена оценка динамики состояния детей со стороны воспитателей дошкольного учреждения, которые работают с данной группой детей. Опрос включал оценку внимания и обучаемости, коммуникативных навыков, агрессии и аутоагрессии, гибкости поведения и пищевого поведения в детском саду. По результатам, 80 % воспитателей указали, что дети стали спокойнее во время приема пищи и охотнее пробовали новые блюда, а 60 % отметили улучшение обучаемости, переключаемости между занятиями и снижение выраженности стереотипного поведения. Улучшение внимания и способности к концентрации отмечалось воспитателями в 40 % случаев. Положительная динамика в отношении агрессии и аутоагрессии также наблюдалась у 40 % детей. Изменения коммуникативных навыков регистрировались реже: 80 % воспитателей не отметили существенной динамики (приложение 3).

4.3 Динамические изменения микробиоты кишечника у детей с улучшением НПР

Проведено парное динамическое сравнение микробиоты детей с РАС (n=24), с улучшением показателей НПР при динамическом наблюдении. Отсутствовали статистически значимые различия в альфа-разнообразии, однако отмечались значимые изменения в микробном сообществе (таблица 24).

Таблица 24 – Сравнение показателей альфа-разнообразия и относительной численности микробиоты среди детей с РАС с положительной динамикой по НПР

Показатель	РАС1 (n=24)	РАС2 (n=24)	p
	Me [МКИ], %	Me [МКИ], %	
Индекс Симпсона	0,97 [0,96; 0,98]	0,96 [0,95; 0,98]	0,188
Индекс Шеннона	5,97 [5,49; 6,42]	5,75 [5,50; 6,23]	0,160

Продолжение таблицы 24

Показатель	PAC1 (n=24)	PAC2 (n=24)	p
	Me [МКИ], %	Me [МКИ], %	
Количество ASV	204,50 [173,00; 267,25]	206,50 [161,00; 245,50]	0,074
Филогенетическое разнообразие (PD)	25,64 [19,80; 31,87]	21,97 [19,18; 25,71]	0,079
Индекс Чао1	207,21 [175,50; 274,32]	206,69 [163,32; 246,06]	0,080
<i>Blautia</i>	1,32 [0,54; 3,60]	0,70 [0,48; 2,38]	0,049
<i>Barnesiella</i>	0,05 [0,00; 1,24]	0,90 [0,00; 3,12]	0,037
<i>Streptococcus</i>	0,42 [0,22; 1,00]	0,22 [0,12; 0,59]	0,015
<i>Clostridium sensu stricto 1</i>	0,34 [0,17; 0,93]	0,33 [0,14; 0,67]	0,037
<i>Sutterella</i>	0,01 [0,00; 0,05]	0,11 [0,00; 0,45]	0,047
Family XIII AD3011 group	0,15 [0,04; 0,32]	0,09 [0,02; 0,16]	0,013

В группе PAC2 (n=24) отмечалось снижение относительной численности *Blautia*, *Streptococcus*, *Clostridium sensu stricto 1* и Family XIII AD3011 group, а также повышение *Barnesiella*, *Sutterella*. Полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленном характере изменений кишечной микробиоты на фоне положительной динамики показателей НПР.

4.4 Маркеры кишечной проницаемости и кишечного воспаления и их связь с НПР

В рамках изучения роли кишечного барьера в патогенезе НПР при РАС проведен анализ уровней ФК и ФЗ при различных параметрах НПР. Статистически значимых различий в группах не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 25, таблица 26).

Таблица 25 – Уровни фекального кальпротектина в группах РАС с различными показателями НПР

Кальпротектин (мкг/г)	Показатель НПР	PAC1 n=93		Контрольная группа (к) n=38	p
		n	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
Зрительный контакт	нарушение (1)	45	28,67 [13,04; 59,77]	37,52 [14,76; 63,60]	$p_{1-2} = 0,782$ $p_{1-k} = 0,568$ $p_{2-k} = 0,700$
	стабильный (2)	48	21,64 [11,03; 60,03]		

Продолжение таблицы 25

Кальпротектин (мкг/г)	Показатель НПР	РАС1 n=93		Контрольная группа (к) n=38	p
		n	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
Речевое развитие	Тяжелые нарушения (1)	71	26,83 [11,48; 61,02]	37,52 [14,76; 63,60]	$p_{1-2}=0,720$ $p_{1-k}=0,604$ $p_{2-k}=1,000$
	Легкие, умеренные нарушения (2)	22	30,32 [12,33; 58,62]		
Мелкая моторика	грубый дефицит (1)	79	28,67 [12,51; 62,30]	37,52 [14,76; 63,60]	$p_{1-2}=0,384$ $p_{1-k}=0,463$ $p_{2-k}=0,388$
	умеренный дефицит/норма (2)	14	22,31 [3,54; 51,10]		
Навыки самообслуживания	дефицит навыков самообслуживания (1)	41	28,67 [11,97; 100,17]	37,52 [14,76; 63,60]	$p_{1-2}=0,567$ $p_{1-k}=0,685$ $p_{2-k}=0,590$
	полностью сформированы (2)	52	24,93 [11,42; 54,47]		
Указательный жест	не сформирован (1)	20	43,05 [14,06; 102,58]	37,52 [14,76; 63,60]	$p_{1-2}=0,513$ $p_{1-k}=0,781$ $p_{2-k}=0,269$
	есть (2)	73	28,11 [11,41; 54,86]		
Агрессия	нет (1)	53	31,78 [11,76; 62,33]	37,52 [14,76; 63,60]	$p_{1-2}=0,732$ $p_{1-k}=0,674$ $p_{2-k}=0,875$
	агрессия / аутоагрессия (2)	40	25,23 [10,93; 56,15]		
Обращение ко взрослому	преимущественно невербальное (1)	66	33,89 [13,27; 66,98]	37,52 [14,76; 63,60]	$p_{1-2}=0,090$ $p_{1-k}=0,733$ $p_{2-k}=0,141$
	вербальное (2)	27	19,25 [5,84; 39,54]		

Таблица 26 – Уровни фекального зонулина в группах РАС с различными показателями НПР

Зонулин (нг/мл)	Показатель НПР	РАС1 (n=86)		Контрольная группа (к) n=22	p
		n	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
Зрительный контакт	нарушение (1)	43	144,20 [113,28; 267,80]	116,33 [98,58; 201,16]	$p_{1-2}=0,442$ $p_{1-k}=0,346$ $p_{2-k}=0,476$
	стабильный (2)	43	131,90 [78,68; 238,18]		
Речевое развитие	Тяжелые нарушения (1)	65	134,70 [85,55; 237,30]	116,33 [98,58; 201,16]	$p_{1-2}=0,256$ $p_{1-k}=0,412$ $p_{2-k}=0,221$
	Легкие, умеренные нарушения (2)	21	175,95 [122,90; 352,30]		

Продолжение таблицы 26

Зонулин (нг/мл)	Показатель НПР	РАС1 (n=86)		Контрольная группа (κ) n=22	p
		n	Me [МКИ]	Me [МКИ]	
Мелкая моторика	грубый дефицит (1)	72	136,48 [86,58; 239,83]	116,33 [98,58; 201,16]	$p_{1-2}=0,620$ $p_{1-κ}=0,654$ $p_{2-κ}=0,385$
	умеренный дефицит/норма (2)	14	150,48 [124,81; 267,18]		
Навыки самообслужива- ния	дефицит навыков самообслуживания (1)	38	148,80 [113,75; 222,58]	116,33 [98,58; 201,16]	$p_{1-2}=0,727$ $p_{1-κ}=0,517$ $p_{2-κ}=0,504$
	полностью сформированы (2)	48	129,70 [79,14; 278,43]		
Указательный жест	не сформирован (1)	19	133,90 [87,38; 208,03]	116,33 [98,58; 201,16]	$p_{1-2}=0,710$ $p_{1-κ}=0,621$ $p_{2-κ}=0,496$
	есть (2)	67	141,95 [87,28; 250,63]		
Агрессия	нет (1)	49	158,30 [85,75; 259,10]	116,33 [98,58; 201,16]	$p_{1-2}=0,631$ $p_{1-κ}=0,431$ $p_{2-κ}=0,458$
	агрессия / аутоагрессия (2)	37	131,25 [89,20; 193,30]		
обращение ко взрослому	преимущественно невербальное (1)	62	135,00 [87,06; 226,36]	116,33 [98,58; 201,16]	$p_{1-2}=0,329$ $p_{1-κ}=0,381$ $p_{2-κ}=0,247$
	вербальное (2)	24	180,98 [93,18; 360,95]		

Проведен корреляционный анализ между уровнями ФК, ФЗ и показателями НПР у пациентов группы РАС1. Статистически значимых корреляционных связей средней и высокой силы не выявлено ($p > 0,05$).

Динамическое исследование парных выборок РАС1 и РАС2 (n=24), которые продемонстрировали улучшение НПР хотя бы по одному из исследуемых показателей, также не обнаружило статистически значимых различий в уровне ФК (n=23) ($p=0,315$) и ФЗ (n=15) ($p=0,135$) (таблица 27).

Таблица 27 – Уровни фекального кальпротектина и фекального зонулина при парных сравнениях групп РАС с улучшением НПР

Показатель	РАС1 Me [МКИ]	РАС2 Me [МКИ]	P
Фекальный кальпротектин (n=23), мкг/г	23,63 [14,16; 47,76]	28,61 [15,65; 68,82]	0,315
Фекальный зонулин (n=15), нг/мл	128,15 [91,85; 355,52]	78,95 [61,05; 183,55]	0,135

Анализ влияния диеты на улучшение НПР

Было оценено наличие связи между улучшением параметров НПР и соблюдением того или иного типа диетического питания (таблица 28).

Таблица 28 – Анализ связи улучшения показателей НПР в зависимости от диеты в группе PAC2

Показатель	Категории	PAC2 (n=60)		p
		элиминационная диета	ротационная диета	
Улучшение НПР (Абс., %)	не улучшилось	6 (46,2)	30 (63,8)	0,340
	улучшилось	7 (53,8)	17 (36,2)	

Анализ не выявил статистически значимых различий. Это может указывать на то, что улучшение показателей НПР в большей степени связано с комплексным характером вмешательства, где немаловажную роль играют коррекционные занятия с детьми. Также, для достижения значимой связи с типом диеты вероятно необходимо более продолжительное наблюдение за пациентами.

Заключение по главе:

Наибольшее число статистически значимых различий состава кишечной микробиоты выявлено при сравнении детей по показателям зрительного контакта, речевого развития и способа обращения ко взрослому. Менее благоприятные показатели НПР ассоциированы с более низким альфа-разнообразием кишечной микробиоты и меньшей представленностью таксонов с потенциально КЦЖК-продуцирующими и протективными свойствами.

При положительной динамике показателей НПР отмечались изменения относительной численности отдельных таксонов кишечной микробиоты при отсутствии статистически значимых изменений альфа-разнообразия. Выявленные изменения носили разнонаправленный характер и не формировали единого микробного профиля.

Статистически значимых ассоциаций между уровнями фекального кальпротектина и фекального зонулина и показателями НПР не выявлено.

Тип диетического вмешательства не связан с улучшением показателей НПР.

ГЛАВА 5 ОБЩИЙ IgE И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ IgE К ПИЩЕВЫМ АЛЛЕРГЕНАМ У ДЕТЕЙ С РАС

Согласно современным представлениям, у детей с РАС часто отмечаются иммунологические нарушения, включая повышенную частоту аллергических заболеваний и субклинической IgE-сенсibilизации [70, 145, 211]. Взаимосвязь между уровнем IgE, составом микробиоты и тяжестью симптомов РАС остается малоизученной. В связи с этим проведен анализ уровней общего IgE и специфических IgE к пищевым аллергенам у обследованных детей.

5.1 IgE общий и IgE специфический к пищевым аллергенам

При сравнении детей группы РАС1 и контрольной группы установлены статистически значимые различия по уровню IgE к пищевым аллергенам (рисунок 7).

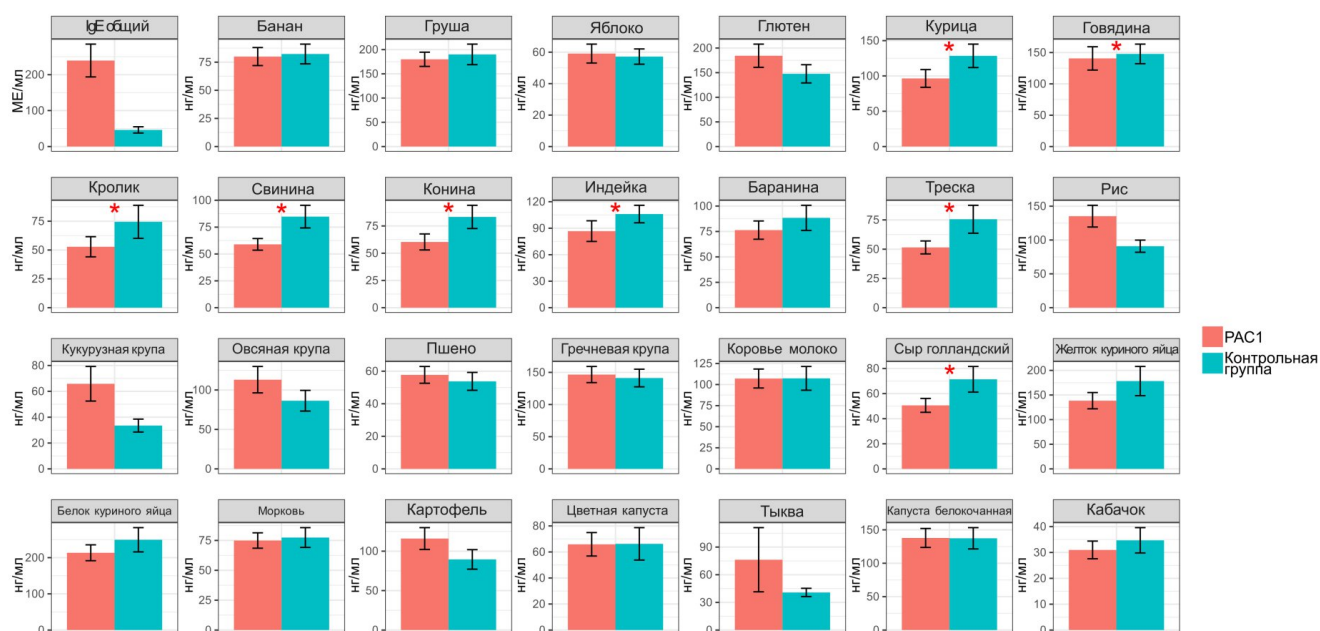


Рисунок 7 – Статистически значимые различия IgE к пищевым аллергенам в группе РАС1, контрольной группы

Результат приведен в виде среднего и стандартной ошибки среднего. Объем выборки для группы РАС1 составил n=96, кроме «яблоко» (n=95), «глютен» (n=95), «цветная капуста» (n=95), «капуста белокочанная» (n=94), «капуста

белокочанная» (n=94), «тыква» (n=94), «кабачок» (n=93) в связи с нехваткой сыворотки крови у пациентов группы РАС1, для контрольной группы n=39, * $p < 0,05$

У детей группы РАС1 по сравнению с контрольной группой выявлены более низкие уровни IgE к мясу курицы ($p=0,002$), говядине ($p=0,038$), кролику ($p=0,018$), свинине ($p=0,018$), конине ($p=0,025$), индейке ($p=0,005$) и треске ($p=0,031$), сыру голландскому ($p=0,049$).

Статистически значимых различий по уровню общего IgE между исследуемыми группами не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, различия между исследуемыми группами были выявлены по показателям специфического IgE к пищевым аллергенам, тогда как уровень общего IgE статистически значимо не различался.

5.2 Корреляционный анализ IgE общего, IgE специфических и состава микробиоты кишечника

Корреляционный анализ установил наличие статистически значимых связей между показателями IgE у детей с РАС, а также таксономическим составом микробиоты кишечника ($p < 0,05$). Наиболее сильные корреляции выявлены между IgE общим и *Paraprevotella* ($r = -0,42$), а также *Megamonas* ($r = -0,32$). Также установлена связь между IgE к мясу курицы и *Megamonas* ($r = -0,35$), IgE к мясу кролика и *Butyricicoccus* ($r = 0,30$), IgE к конине и *Clostridium sensu stricto 1* ($r = -0,31$), RF39 ($r = -0,31$), *Ruminococcus* ($r = 0,30$).

IgE к индейке положительно коррелировал с *Alloprevotella* ($r = 0,31$), IgE к треске отрицательно с *Clostridium sensu stricto 1* ($r = -0,31$). Уровень IgE к кукурузной крупе отрицательно коррелировал с *Megamonas* ($r = -0,34$), а IgE к овсяной крупе с *Streptococcus* ($r = -0,30$) и *Clostridium sensu stricto 1* ($r = -0,32$), UCG-003 ($r = 0,30$). IgE к пшенице также отрицательно коррелировал с *Megamonas* ($r = -0,30$). IgE к гречневой крупе положительно коррелировал с количеством ASV ($r = 0,31$), а IgE к сыру голландскому с *Catenibacterium* ($r = 0,31$) (рисунок 8).

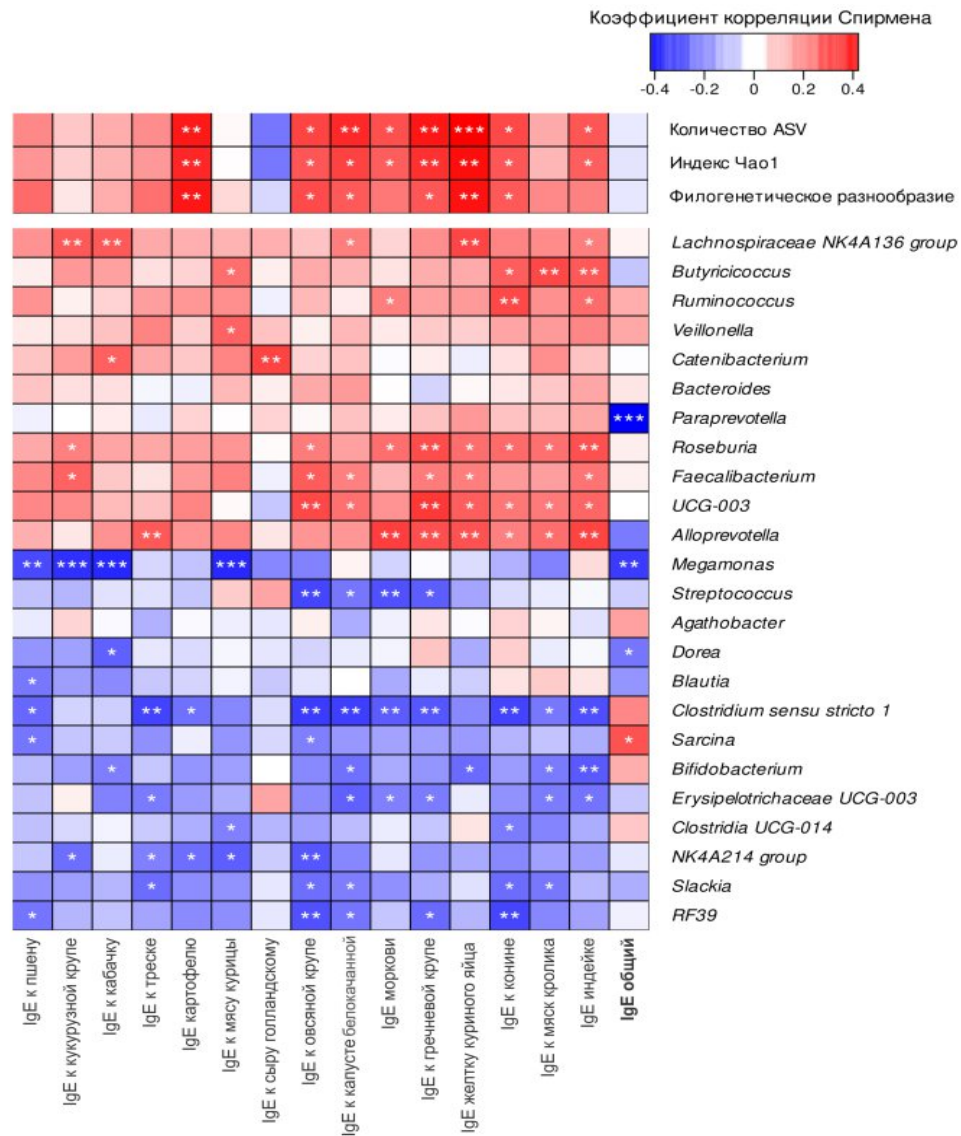


Рисунок 8 – Корреляционный анализ IgE общего и IgE к пищевым аллергенам и основных таксонов микробиоты кишечника в группе PAC1

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Уровень IgE к желтку куриного яйца положительно коррелировал с показателями альфа-разнообразия: количеством ASV ($r=0,34$), филогенетическим разнообразием (PD) ($r=0,32$) и индексом Чao1 ($r=0,32$). IgE к моркови положительно коррелировал с *Alloprevotella* ($r=0,32$), а IgE к картофелю с количеством ASV ($r=0,31$) и PD ($r=0,32$). Уровень IgE к кабачку отрицательно коррелировал с *Megamonas* ($r= -0,36$).

Таким образом, выявлены статистически значимые, преимущественно слабые и умеренные корреляционные связи между показателями общего и

специфического IgE, отдельными таксонами кишечной микробиоты и показателями ее альфа-разнообразия.

Заключение по главе:

В группе PAC1 исходно выявлены более низкие уровни специфических IgE к мясу курицы, говядине, кролику, свинине, конине, индейке и треске по сравнению с контрольной группой, при этом уровень общего IgE статистически значимо не различался.

Корреляционный анализ выявил статистически значимые преимущественно слабые и умеренные связи между уровнями общего и специфических IgE, таксономическим составом кишечной микробиоты и показателями ее альфа-разнообразия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РАС в современном мире является крайне распространенным и актуальным заболеванием [220, 242, 243], которое затрагивает нервно-психическое здоровье, а также нарушает адекватную адаптацию и социализацию детей в обществе.

Отсутствие единого патогенетического механизма развития РАС приводит к возникновению большого пула исследований, которые направлены на поиск этиологии и патогенеза заболевания, а также разработку методов терапевтического воздействия и коррекции как основных, так и сопутствующих симптомов РАС. Рассматриваются генетические, пренатальные, перинатальные, средовые факторы, вносящие вклад в патогенез данной патологии [7, 14, 15, 35, 61, 104, 143, 204, 217, 263].

Особую значимость в патогенезе РАС представляет ось «микробиота–кишечник–мозг». Согласно современным представлениям, кишечный дисбиоз способствует развитию системного воспаления и нарушению регуляции иммунных процессов, что, в свою очередь, может влиять на целостность гематоэнцефалического барьера и нейроиммунное взаимодействие [6]. В то же время, несмотря на большой объем исследований по изучению состава кишечной микробиоты у детей с РАС, существуют противоречия в результатах и описании вклада отдельных представителей микробиоты в патогенез заболевания [9, 60, 185]. Это может объясняться разными характеристиками сравниваемых когорт и особенностями дизайна исследования, а также необходимостью комплексной интерпретации полученных результатов.

На сегодняшний момент существует несколько проблем, которые обуславливают несвоевременность выставления диагноза и дефекты оказания медицинской помощи детям с РАС. К ним относятся низкий уровень осведомленности медицинских работников и учащихся медицинских университетов о данной патологии, акцент внимания лишь на нервно-психических отклонениях, отсутствие валидированных методов оценки сопутствующих состояний, а также частая завуалированность соматической патологии основными симптомами заболевания [110, 160, 228]. Таким образом, принимая во внимание

современные представления о патогенезе и клинических проявлениях РАС, а также неоднозначность данных литературы относительно состава кишечной микробиоты и факторов, влияющих на нее, было проведено исследование, цель которого заключалась в оптимизации подходов к коррекции нарушений микробиоты кишечника и его барьера у детей с РАС на основании изучения таксонального состава микробиоты, а также маркеров кишечной проницаемости и кишечного воспаления.

Исследование включало опрос, сбор анамнеза (особенности пищевого поведения, нервно-психического и соматического статуса), клинический осмотр и лабораторное обследование 96 детей с РАС. Всем пациентам проводили определение состава кишечной микробиоты методом 16S рРНК-секвенирования, а также оценку состояния кишечного барьера (ФК, ФЗ). Примененный комплекс методов позволил охарактеризовать состояние кишечной микробиоты и кишечного барьера как ключевых компонентов оси «микробиота–кишечник–мозг».

Важной составляющей исследования стало изучение характеристик пищевого поведения, поскольку известно о высокой распространенности нарушений питания и пищевого поведения, а также их дебюте зачастую еще до проявления отклонений в нервно-психическом развитии [41]. Их наличие может быть связано с особенностями НПР и представлять серьезную проблему для нормальной социализации детей [3]. Анализ установил более высокую частоту избирательности питания ($p < 0,001$), наличия рвотного рефлекса на тот или иной вид пищи ($p = 0,011$), пищевой неофобии ($p = 0,001$), а также скудность рациона питания по количеству потребляемых продуктов ($p = 0,001$) среди детей с РАС. Полученные данные соответствуют литературным источникам, которые описывают высокую распространенность нарушений пищевого поведения у пациентов с РАС по сравнению с нейротипичными детьми [4, 131, 133].

Исследование микробного профиля в группах РАС1 (до коррекции), РАС2 (после 6-месячной диетотерапии и приема синбиотика) и контрольной группы выявило стойкие признаки дисбиоза у детей с РАС. По сравнению с контрольной группой в обеих группах РАС определялись высокие уровни таксонов с

потенциально провоспалительными свойствами: *Prevotella* ($p=0,009$ и $p=0,014$), *Sarcina* ($p=0,005$ и $p=0,008$), *Methanobrevibacter* ($p=0,043$ и $p=0,026$) и RF39 ($p=0,001$ для обеих групп), а также NK4A214 group ($p=0,002$ и $p=0,003$), ассоциированной с продукцией КЦЖК. Также зафиксирована более низкая концентрация бутират-продуцентов *Roseburia* ($p=0,032$ и $p=0,006$) и *Eubacterium xylanophilum* group ($p=0,015$ и $p=0,024$). Альфа-разнообразие между группами не различалось ($p>0,05$). Высокие титры *Prevotella* и *Sarcina* согласуются с их ролью в патогенезе РАС, а также поддержании кишечного воспаления и гастроинтестинальных симптомов [27, 88, 125, 201]. Род *Methanobrevibacter*, ассоциированный с аутоподобным поведением на животных моделях и психическими заболеваниями [25, 213, 229], может рассматриваться в качестве потенциального маркера основного заболевания. Низкие уровни ключевых продуцентов КЦЖК – *Roseburia* и *Eubacterium xylanophilum* group [190, 240, 245] – отражают патологические сдвиги микробного профиля при РАС. Аналогичное снижение *Eubacterium ventriosum* group в группе РАС2 [101] и *Blautia* [94] демонстрирует устойчивость дефицит бутират-продуцентов. Различия по таксонам *Dialister* в группе РАС1 и RF39 в обеих группах РАС носят неоднозначный характер (рост *Dialister* расходится с данными литературы [93, 215], а увеличение RF39 ассоциировано с тяжелыми формами аутоиммунной патологии [255]), что подчеркивает гетерогенность микробного профиля. Стойкое сохранение высокого уровня NK4A214 group, участвующей в синтезе КЦЖК [241] в обеих группах и рост UCG-005 в группе РАС2, ассоциированного с защитными свойствами [114], отражает компенсаторную перестройку микробиоты в условиях дисбиоза. Таким образом, как в исходной группе РАС1, так и после проведенных вмешательств сохраняются общие черты дисбиоза в виде высокого уровня таксонов, ассоциированных с провоспалительными свойствами (*Prevotella*, *Sarcina*) и некоторыми аутоиммунными патологиями (RF39), а также низкого уровня бутират-продуцентов (*Roseburia*, *Eubacterium xylanophilum* group). Различия между РАС1 ($n=96$) и РАС2 ($n=60$) затрагивают отдельные таксоны, но общая картина дисбиоза сохраняется, что указывает на устойчивость этих нарушений на фоне комплексного

применения диеты и синбиотика. Полученные данные указывают на необходимость дальнейших исследований, включая увеличение срока приема синбиотика, поиск новых комбинаций пробиотиков / пребиотиков или применение метабиотиков.

При парном сравнении PAC1 и PAC2 (n=60), полностью соблюдавших рекомендации по питанию и приему синбиотика, выявлены разнонаправленные статистически значимые изменения. Наряду с улучшением отдельных звеньев микробной регуляции сохраняются стойкие признаки дисбиоза, что указывает на необходимость более длительных или комбинированных вмешательств. Благоприятные сдвиги включали снижение *Monoglobus* (p=0,009) и *Ruminococcus gnavus* group (p=0,027), а также увеличение бутират-продуцирующей *Lachnospiraceae* ND3007 group (p=0,009). Снижение *Monoglobus* рассматривается как потенциальный показатель уменьшения воспалительной реакции на фоне терапевтических вмешательств [116], *Ruminococcus gnavus* обладает провоспалительным эффектом и связан с нарушениями обмена углеводов и жиров [230], поэтому его снижение является благоприятным маркером. Литературные данные указывают, что употребление продуктов, богатых резистентным крахмалом (например, зеленые бананы, охлажденный картофель, крупы, бобовые), может способствовать снижению *Ruminococcus gnavus* [188, 225]. Повышение *Lachnospiraceae* ND3007 group, обладающей противовоспалительным и бутират-продуцирующим потенциалом [91, 241], отражает положительные аспекты перестройки микробиоты. Однако наряду с этим отмечено снижение бутират-продуцирующей *Eubacterium ventriosum* group (p=0,001) и повышение *Terrisporobacter* (p=0,047), RF39 (p=0,044) и *Sutterella* (p=0,014), которые в литературе ассоциируются с провоспалительными реакциями [105, 234, 255], что демонстрирует сохранение отдельных элементов дисбиоза. Таким образом, на фоне коррекции наблюдается частичное восстановление микробиоты (снижение условно-патогенных таксонов, увеличение бутират-продуцентов), однако сохранение или повышение провоспалительных таксонов указывает на неполный характер коррекции.

Оценка динамических изменений в зависимости от возрастной группы выявила лишь тенденцию к снижению *Monoglobus* на фоне коррекции ($p=0,057$) у детей 3–5 лет, что может отражать большую пластичность микробиоты в этом возрасте. У детей 6–8 лет статистически значимых изменений не обнаружено, что, вероятно, связано с большей стабильностью микробиоты в старшем возрасте [239, 251] и требует дальнейшего изучения на больших выборках.

Известно, что питание является одним из основных факторов, который влияет на формирование микробиоты и ее состав [265]. Уже с рождения тип вскармливания определяет то, какие бактерии будут преобладать среди большого разнообразия представителей микробиоты кишечника [115, 223]. У детей группы РАС1 (ГВ) по сравнению с контрольной группой (ГВ) отмечены высокие уровни потенциально провоспалительных таксонов *Prevotella* ($p=0,011$), *Sarcina* ($p=0,023$) и *Methanobrevibacter* ($p=0,016$) [25, 27, 88, 125, 201, 213, 229], RF39 ($p=0,021$) [255], а также низкий уровень бутират-продуцента *Anaerostipes* ($p=0,041$), ассоциированного со снижением тревожности [167]. В группе РАС1 (ИБ) наряду с провоспалительными сдвигами (повышение RF39 ($p=0,017$)) наблюдался более высокий уровень таксонов с благоприятными свойствами: NK4A214 group ($p=0,002$), Family XIII AD3011 group ($p=0,003$) и *Odoribacter* ($p=0,030$). Род *Odoribacter* положительно коррелирует с объемом гиппокампа и когнитивным развитием [152], а Family XIII AD3011 group связан со снижением кишечной проницаемости [172], что в совокупности может быть результатом отдаленной компенсаторной перестройки микробного сообщества в ответ на отсутствие протективных факторов грудного молока. Прямое сравнение подгрупп РАС1 на ИВ и ГВ продемонстрировало значимо более высокий уровень Family XIII AD3011 group в группе ИВ ($p=0,032$). Таким образом, тип вскармливания вносит вклад в формирование профиля микробиоты: при ГВ преобладают провоспалительные изменения микробиоты, тогда как при ИВ наблюдается повышение ряда благоприятных таксонов, что может отражать компенсаторную перестройку микробного сообщества.

Как было отмечено ранее, избирательность питания – один из наиболее важных симптомов нарушения пищевого поведения у детей с РАС [81, 135]. Избирательность ассоциируется с недостатком поступления питательных веществ, белка, пищевых волокон, витаминов [24]. Ограничение групп продуктов, которые обеспечивают сбалансированность кишечной микробиоты, таких как фрукты и овощи, а также некоторые злаки, обогащенные клетчаткой, вызывает кишечный дисбиоз с увеличением патогенных представителей микробиоты [262]. Микробиота детей с РАС вне зависимости от избирательности питания характеризовалась более высоким уровнем потенциально провоспалительных *Prevotella*, *Sarcina*, RF39, а также КЦЖК-продуцирующей NK4A214 group ($p < 0,05$). Однако на более разнообразном (неизбирательном) питании дополнительно отмечались более высокие уровни КЦЖК-продуцирующих *Clostridia* UCG-014 ($p = 0,003$), UCG-005 (семейство Oscillospiraceae) ($p = 0,034$) и *Clostridium sensu stricto* 1 ($p = 0,046$) [114, 118, 177, 194, 241]. Это демонстрируется и при сопоставлении групп РАС в зависимости от избирательности рациона с преимущественным снижением *Clostridium sensu stricto* 1 ($p = 0,030$) и *Clostridia* UCG-014 ($p = 0,002$) в группе РАС на избирательном питании. Отрицательная связь *Clostridia* UCG-014 с избирательностью ($r = -0,32$, $p < 0,05$) дополнительно указывает на связь этого таксона с разнообразием рациона. Следовательно, более разнообразное питание ассоциируется с увеличением пула КЦЖК-продуцента и может способствовать поддержанию метаболического гомеостаза.

Различные ограничения по питанию могут определять сдвиги в составе микробного профиля. У детей, длительно соблюдавших элиминационную диету, уровни *Butyricicoccus* ($p = 0,016$) [84, 158] и UCG-003 (семейство Oscillospiraceae [177]) ($p = 0,023$), которые способны продуцировать КЦЖК, были значительно выше, чем у не придерживавшихся диеты. В противоположность этому, в группе без диеты повышались *Ruminococcus* ($p = 0,044$) и *Erysipelatoclostridium* ($p = 0,031$). Повышение *Erysipelatoclostridium* связывают с депрессивными состояниями [8], а *Ruminococcus* является представителем семейства Ruminococcaceae, часто повышенного у детей с РАС, особенно при наличии желудочно-кишечных

симптомов [74, 165]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что элиминационная диета ассоциирована с более благоприятными сдвигами в составе микробиоты по сравнению с отсутствием диетических ограничений. Это подчеркивает роль диетических вмешательств в модуляции микробиоты у детей с РАС.

Динамическое исследование группы РАС2 в зависимости от применения синбиотика в сочетании с назначенной диетой (ротационная или элиминационная) продемонстрировало интересные результаты. В группе РАС2 на элиминационной диете выше уровни *Lachnospiraceae* UCG-001 ($p=0,010$) и CAG-56 ($p=0,018$), принадлежащих к семейству *Lachnospiraceae*, представители которого, как известно, являются важными продуцентами КЦЖК, а также имеют связь с приверженностью к диете [123, 138]. Выявленные особенности могут быть связаны с более длительным воздействием ограничений по питанию, что привело к устойчивым изменениям. Кроме того, в группе элиминационной диеты отмечен более низкий уровень *Streptococcus* ($p=0,022$), что также может интерпретироваться в качестве благоприятного сдвига [179]. Высокий уровень *Erysipelotrichaceae* UCG-003 ($p=0,029$) в группе РАС2 на ротационной диете, который рассматривается как компонент полезной микробиоты [162, 235], может свидетельствовать о тенденции к нормализации микробного сообщества на ротационной диете. Таким образом, элиминационная диета ассоциировалась преимущественно с более высокими уровнями КЦЖК-продуцирующих таксонов и низкой относительной численностью отдельных провоспалительных представителей микробиоты, однако ротационная диета также сопровождалась отдельными признаками нормализации микробного сообщества.

Динамическое сравнение пациентов с РАС исключительно на ротационной диете в сочетании с синбиотиком характеризовалось в целом благоприятными перестройками в виде снижения *Monoglobus* ($p=0,016$) [116], а также повышения бутират-продуцирующих *Butyricimonas* ($p=0,038$) [247], а также *Lachnospiraceae* ND3007 group ($p=0,025$), который следует рассматривать скорее в качестве благоприятного таксона [91, 138, 241]. Хотя некоторые черты дисбиоза в виде

снижения КЦЖК-продуцирующих *Eubacterium ventriosum* group ($p=0,001$) [101] и повышения *Sutterella* с неоднозначной ролью [105], общая динамика микробиоты оценивается как положительная.

Соответственно, комплексная коррекция (ротационная или элиминационная диета в сочетании с синбиотиком) вызывает частичные позитивные изменения микробиоты, но не приводит к полной нормализации ее состава. Устойчивость дисбиотического паттерна указывает на необходимость более длительных или персонализированных вмешательств в виде увеличения срока приема синбиотика, комбинации пробиотиков или применения метабиотиков. Тип вскармливания и разнообразие рациона являются важными модуляторами микробного профиля, что следует учитывать при разработке диетологической тактики у детей с РАС.

Дисбиотические изменения микробиоты создают предпосылки к различным нарушениям: провоцируют желудочно-кишечный дискомфорт, способствуют развитию аллергии, метаболических нарушений [155, 195]. На фоне патологических состояний повышается кишечная проницаемость, что способствует дисбалансу оси «микробиота–кишечник–мозг». Одними из доступных неинвазивных маркеров кишечного воспаления и проницаемости являются ФК и ФЗ, соответственно. Известно, что у детей с РАС чаще повышена кишечная проницаемость, в отличие от нейротипичных детей. Она, в свою очередь, способствует проникновению в системный кровоток различных антигенов, токсинов и сигнальных молекул, которые поддерживают системное воспаление и могут негативно воздействовать на ГЭБ [55, 248].

В настоящем исследовании была проведена комплексная оценка ФЗ и ФК у детей с РАС, а также их взаимосвязи с изменениями состава кишечной микробиоты. Отсутствие значимых различий при сравнении групп РАС1, РАС2, контрольной группы ($p > 0,05$) может быть обусловлено вариабельностью показателей, гетерогенностью когорты (не все дети с РАС имеют повышение маркеров кишечной проницаемости и воспаления) и влиянием особенностей пищевого поведения, в том числе избирательного питания. Кроме того, уровень ФК у детей с РАС может оставаться в пределах референсных значений даже при

наличии гистологических изменений слизистой кишечника [121]. При этом, сравнение в отдельных группах РАС свидетельствует об эффективности примененных диетических вмешательств (элиминационная и ротационная диета) в сочетании с синбиотиком для восстановления кишечного барьера. Так, установлено, что изначальное соблюдение элиминационных диет в отличие от отсутствия каких-либо диетических ограничений ассоциировано со снижением ФК ($p=0,023$). Аналогичные результаты были продемонстрированы в работах по эффективности элиминационной диеты в снижении ФК у детей с аллергией к белку коровьего молока [124], а также у детей с РАС при применении безглютеновых и безказеиновых диет [55]. Ключевым итогом анализа стала динамика уровней маркеров кишечной проницаемости и воспаления на фоне соблюдения диеты и синбиотика. Прежде всего, обращает на себя внимание, что в группе детей, полностью соблюдавших диету и прием синбиотика, уровень ФЗ значительно снизился: при парном сравнении в общей группе ($p=0,018$), что отражает эффективность применяемых диетических вмешательств и синбиотика в отношении восстановления кишечной проницаемости [50, 54]. Особенно выраженное снижение ФЗ наблюдалось у пациентов, соблюдавших ротационную диету ($p < 0,001$). Хотя прямых данных по исследованию маркеров кишечного воспаления на фоне ротационной диеты нет, существуют работы, описывающие снижение ФЗ в группе РАС на фоне сбалансированного питания [43, 119]. Интересно, что уровень ФК значимо не изменился ($p=0,657$), что может отражать более высокую чувствительность ФЗ как раннего предиктора изменений проницаемости, а также указывать на различную степень вовлечения отделов кишечника в патологический процесс.

Выявленные положительные корреляции ФК и ФЗ с родами *Dorea* и *Streptococcus* имеют важное значение, так как подтверждают их ключевую роль в поддержании воспаления и нарушении кишечного барьера. Полученные результаты соответствуют литературным данным об их высокой распространенности у людей с РАС и потенцирующем влиянии на воспаление слизистой оболочки кишечника [92, 179, 215]. Отрицательная корреляция ФК и

КЦЖК-продуцирующего таксона UCG-003, представителя семейства Oscillospiraceae, может свидетельствовать о связи более высокой представленности этого таксона с менее выраженным кишечным воспалением, что согласуется с положительной метаболической активностью семейства в целом [177]. Снижение численности UCG-003 в условиях кишечного воспаления является закономерным, в то время как его повышение, наблюдавшееся у детей на длительной элиминационной диете (таблица 10), может быть интерпретировано как элемент компенсаторной перестройки микробиоты, направленной на восстановление кишечного гомеостаза. Таким образом, результаты демонстрируют, что диетотерапия (в частности, ротационная) в сочетании с синбиотиком, эффективно снижает кишечную проницаемость, что подтверждается значительным снижением уровня ФЗ. Выявленные закономерности подчеркивают важность комплексной оценки кишечного барьера и таксономических изменений микробиоты для понимания механизмов действия терапии и разработки персонализированных подходов к коррекции РАС.

Оценка микробиоты кишечника и состояния кишечного барьера в зависимости от ЖКТ-патологии, как наиболее распространенного варианта коморбидных состояний среди детей с РАС, не установила значимых различий в микробном разнообразии, таксонах, кишечной проницаемости и воспалении. Сравнение состава микробиоты кишечника детей с РАС вне зависимости от сопутствующей ЖКТ-патологии и контрольной группы показало, что основные паттерны дисбиоза (высокий уровень условно-патогенных *Prevotella*, *Sarcina*, *Methanobrevibacter*, RF39, а также КЦЖК-продуцирующей NK4A214 group ($p < 0,05$)), вероятно отражающее компенсаторную перестройку микробиоты, сохраняются в обеих группах РАС. Однако, наличие ЖКТ-патологий у детей с РАС ассоциировалось с дополнительным снижением КЦЖК-продуцирующих *Coproacter* ($p=0,036$) и *Lachnospiraceae* NK4A136 group ($p=0,031$), однако не меняли общей картины дисбиоза при РАС.

Представляло интерес оценить особенности микробиоты в зависимости от параметров нервно-психического развития. Характерные результаты получились

по анализу микробиоты в зависимости от стабильности зрительного контакта. У детей со стабильным зрительным контактом выявлено более высокое альфа-разнообразие микробиоты (количество ASV, PD, индекс Чао1; $p < 0,01$), что свидетельствует об ассоциации более сохраненных коммуникативных навыков с высоким альфа-разнообразием микробиоты кишечника. Корреляционный анализ подтвердил эту закономерность: выявлена положительная связь между зрительным контактом и филогенетическим разнообразием (PD) ($r=0,30$), что дополнительно указывает на значимость микробного разнообразия с коммуникативным развитием при РАС. Повышение *Odoribacter* ($p=0,007$), UCG-003 ($p=0,014$), *Butyricimonas* ($p = 0,044$) и CAG-56 ($p=0,008$) в группе со стабильным зрительным контактом свидетельствует о превалировании противовоспалительных и потенциально протективных представителей микробиоты с увеличением КЦЖК-продуцирующих таксонов [138, 152, 177, 247]. Интересные результаты получились относительно рода *Prevotella* ($p=0,007$). Ранее указывалось, что его наличие ассоциируется с провоспалительными эффектами, однако есть отдельные работы, которые описывают, что уровень *Prevotella* при РАС может варьировать в зависимости от когорты и дизайна исследования. [178]. В противоположность результатам выше, у детей с нарушением зрительного контакта выявлено повышение условно-патогенного рода *Streptococcus* ($p=0,046$), который связывают с дисбиозом и симптомами РАС [179].

Более тяжелые речевые нарушения ассоциированы с более низким альфа-разнообразием микробиоты (индекс Шеннона, количество ASV, PD, индекс Чао1; $p < 0,05$) и менее благоприятным таксономическим профилем. В этой группе выявлены более низкие уровни *Alistipes* ($p=0,001$) и *Barnesiella* ($p=0,011$), что согласуется с литературными данными об их низкой численности при РАС [205] и более высокой – у лиц с лучшими когнитивными функциями и благоприятным поведением [69, 126, 159, 254]. Снижение *Odoribacter* ($p=0,038$) также соответствует общему снижению этого рода при РАС [227]. Кроме того, у детей с тяжелыми речевыми нарушениями отмечен сниженный уровень *Lachnospiraceae* UCG-010 ($p=0,013$), Family XIII AD3011 group ($p=0,016$) и *Coproacter* ($p < 0,001$),

UCG-002 ($p=0,017$), которые, согласно исследованиям, связаны с протективными эффектами в отношении кишечного барьера [172, 177, 240], что может отражать меньшую представленность таксонов с потенциально защитными свойствами. Корреляционный анализ подтвердил эти закономерности: уровень развития речи положительно коррелировал с *Alistipes* ($r=0,36$) и *Coproacter* ($r=0,37$), что дополнительно указывает на связь микробного профиля с речевым развитием при РАС.

Исследование установило, что сформированность навыков самообслуживания сопровождается более высоким уровнем Lachnospiraceae UCG-010 ($p=0,048$) и *Coproccoccus* ($p=0,049$), ассоциированных с протективными эффектами [238, 240], а также отрицательной связью *Coproccoccus* с неврологическими расстройствами [214, 238]. Более высокая относительная численность *Eggerthella* ($p=0,003$) в группе с дефицитом навыков (несформированные или частично сформированные) и, соответственно, его отрицательная корреляция со сформированностью навыков самообслуживания согласуются с данными литературы, где представители семейства Eggerthellaceae являются коррелятами желудочно-кишечных заболеваний [202], повышенной тревожности [214] и более тяжелого течения РАС [151].

Также более высокая численность *Odoribacter* ($p=0,033$) и Eubacterium xylanophilum group ($p=0,016$) в группе РАС1 со сформированным указательным жестом свидетельствует о более благоприятном составе кишечной микробиоты у лиц с более развитым коммуникативным навыком, поскольку данные таксоны ассоциированы с продукцией КЦЖК и менее выраженными проявлениями дисбиотических нарушений [101, 152, 245]. Высокая представленность рода *Slackia* у пациентов без проявлений агрессии и аутоагрессии представляет интерес с позиции возможного участия данного таксона в функционировании оси «микробиота–кишечник–мозг». Существует ряд исследований, которые определяют *Slackia* в качестве представителя микробиоты, ассоциированного с более благоприятными когнитивными показателями [64].

Полученные результаты также позволяют предположить, что профиль кишечной микробиоты у пациентов с РАС, преимущественно использующих вербальные способы коммуникации, характеризуется более высоким альфа-разнообразием, а также увеличением относительной представленности таксонов с протективными свойствами: *Alistipes* ($p=0,008$), *Odoribacter* ($p=0,009$), UCG-003 ($p=0,010$), Lachnospiraceae UCG-010 ($p=0,023$) и *Coprobacter* ($p < 0,001$). Ранее сообщалось о более высокой представленности родов *Alistipes* и *Odoribacter* у лиц с более развитыми когнитивными функциями. Кроме того, таксоны Lachnospiraceae UCG-010, UCG-003 и *Coprobacter* ранее описывались как продуценты КЦЖК.

Динамическое обследование 60 пациентов с РАС на фоне коррекции установило статистически значимое улучшение по некоторым параметрам НПП. У 7 (11,7 %) детей улучшились навыки мелкой моторики ($p=0,005$). Также в совокупности 7 (11,7 %) детей ($p=0,008$) снизили проявления агрессии и аутоагрессии. В общей сложности 24 (40,0 %) из 60 обследованных динамически детей продемонстрировали улучшение хотя бы по одному показателю НПП. Оценка состава микробиоты кишечника среди этих пациентов не выявила значимых изменений по альфа-разнообразию ($p > 0,05$), однако была установлена таксономическая перестройка кишечной микробиоты. Так, снижение *Streptococcus* ($p=0,015$) у детей с положительной динамикой НПП может рассматриваться как благоприятный признак, поскольку ранее данный род ассоциировался с дисбиотическими изменениями и повышением кишечной проницаемости при РАС [179]. Увеличение относительной численности *Barnesiella* ($p=0,037$) также представляет интерес, поскольку данный род связывают с положительными клиническими эффектами [69, 205]. Однако выявлены и неоднозначные результаты. Так, несмотря на участие *Blautia* ($p=0,049$), уровень которого снижался динамически, в продукции КЦЖК [94], ряд исследований демонстрирует ассоциацию изменений данного рода с дисбиотическими нарушениями при РАС [227]. Снижение таксонов с потенциально протективными метаболическими эффектами: Family XIII AD3011 group ($p=0,013$) [172], *Clostridium sensu stricto* 1

($p=0,037$) [194] и динамическое повышение *Sutterella* ($p=0,047$), ранее ассоциированного с провоспалительными эффектами и РАС [105], свидетельствует о сохранении неоднозначных изменений состава микробиоты несмотря на положительную динамику НПР. Таким образом, полученные данные демонстрируют, что положительная динамика по НПР у детей с РАС сопровождается комплексной перестройкой состава кишечной микробиоты. Однако наблюдаемые изменения носят разнонаправленный характер, что лишь частично может объяснять улучшения по НПР.

Анализ уровней ФК и ФЗ в зависимости от параметров НПР в группе РАС1 не выявил статистически значимых различий ($p>0,05$). Аналогичные результаты получены при динамическом исследовании детей с улучшением НПР, где также отсутствовали значимые изменения уровней ФК и ФЗ ($p=0,315$, $p=0,135$ соответственно). Полученные данные согласуются с результатами корреляционного анализа в группе РАС1, не выявившего значимых связей средней и высокой силы ($r\geq 0,3$) между уровнями ФК, ФЗ и показателями НПР. Совокупность результатов позволяет предположить отсутствие прямой связи маркеров кишечного воспаления и проницаемости с выраженностью и динамикой нервно-психических параметров в обследованной когорте детей с РАС. Однако наличие ограничений исследования, в первую очередь связанных с малочисленностью сравниваемых групп, требует дальнейших, более крупных исследований, изучающих роль маркеров кишечной проницаемости в динамике НПР у детей с РАС.

Отсутствие статистически значимой связи между соблюдением ротационной или элиминационной диеты и улучшением параметров НПР может быть обусловлено рядом причин. Во-первых, показатель «улучшение НПР» обобщает все исследованные параметры для получения статистической мощности, при этом не исключается, что чувствительность каждого из показателей к диетическому вмешательству может различаться. Во-вторых, все пациенты получали комплексную терапию (синбиотик, диета), а также параллельно занимались со специалистами по развитию речи, моторных навыков и т.д. Это могло затруднить

выявление самостоятельного вклада диетического вмешательства в динамику показателей НПР.

Дополнительно определялись уровни общего IgE, а также специфических IgE к пищевым аллергенам с целью оценки наличия субклинической IgE сенситизации, которая, по данным литературы, может служить фактором риска последующего развития клинически выраженной пищевой аллергии [11, 23], а также сопровождаться повышением проницаемости кишечного и гематоэнцефалического барьера [68, 72] и дестабилизировать ось «микробиота–кишечник–мозг». Кроме того, повышение уровней IgE может проявляться не типичными аллергическими симптомами, а неврологическими нарушениями, что особенно значимо при РАС [70, 145, 211]. Однако проведенное исследование не выявило признаков повышения уровней специфических IgE к пищевым аллергенам у детей с РАС. Напротив, по ряду пищевых аллергенов уровни специфических IgE оказались ниже по сравнению с контрольной группой, а общий IgE между основными группами РАС и контролем статистически значимо не различался. Общее сравнение групп РАС1 и контрольной группы до коррекции установили в группе РАС1 более низкие уровни IgE к мясу курицы, говядине, кролику, свинине, конине, индейке и треске ($p < 0,05$). Учитывая выявленные ранее особенности питания детей с РАС, полученные данные позволяют предположить влияние пищевого рациона на формирование профиля специфических IgE.

Взаимосвязь между IgE общим, IgE к пищевым аллергенам и составом кишечной микробиоты в контексте РАС остается недостаточно изученной темой. В последние годы появились работы, демонстрирующие наличие устойчивых корреляций между таксонами микробиоты и уровнями IgE у детей с аллергическими заболеваниями дыхательных путей [97], а также IgE-опосредованной пищевой аллергией [246]. Полученные корреляции между общим и специфическими IgE к пищевым аллергенам представляют интерес в контексте РАС. Исследования в этой области немногочисленны, однако авторы одной из работ выявили взаимосвязь между относительной численностью *Bifidobacterium* и уровнем IgG-антител к яичному белку/желтку, а также между *Ruminococcus torques*

group и уровнем IgG-антител к молоку [95]. Также в литературе у пациентов с IgE-опосредованной пищевой аллергией описаны снижение альфа-разнообразия кишечной микробиоты, уменьшение представленности бактерий с потенциалом продукции КЦЖК, а также представителей семейства *Prevotellaceae* [191]. Это перекликается с полученными результатами, где *Paraprevotella* отрицательно коррелирует с общим IgE ($r = -0,42$), что может отражать взаимосвязь между иммунологическими показателями и метаболическим потенциалом кишечной микробиоты. Также, согласно обзору Jiang и соавт. (2025), дисбиоз кишечника в раннем возрасте способствует нарушению иммунного ответа, повышению продукции IgE и формированию сенсibilизации [252]. В исследовании наиболее сильные, статистически значимые корреляции *Paraprevotella* с общим IgE, а также *Megamonas* с IgE к мясу курицы, кукурузной крупе, пшени и кабачку, могут отражать снижение представленности таксонов, потенциально участвующих в поддержании иммунной толерантности. Проведенный анализ свидетельствует о наличии взаимосвязей между уровнями IgE к пищевым аллергенам и составом кишечной микробиоты у детей с РАС, однако клиническая роль выявленных корреляций требует дальнейших исследований.

Необходимо отметить, что проведенное исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Невозможным представляется определение отдельного вклада синбиотика и диеты в нормализацию кишечной проницаемости и состава микробиоты детей с РАС. Также исследование характеризуется малым размером выборки, что снижает статистическую мощность исследования и, с учетом некоторых неоднозначных результатов, требует проведения анализа на более крупных когортах пациентов. Необходимо отметить, что 16S рРНК секвенирование микробиоты проводилось на уровне рода и не учитывало особенности видовых и штаммовых характеристик таксонов.

Проведенное исследование демонстрирует значимость взаимодействий в рамках оси «микробиота–кишечник–мозг» в патогенезе РАС и позволяет расширить современные представления о взаимосвязи состава кишечной

микробиоты, состояния кишечного барьера, особенностей пищевого поведения и клинических проявлений заболевания. Полученные результаты обосновывают целесообразность комплексного подхода к обследованию детей с РАС с учетом оценки особенностей питания, пищевого поведения, состояния кишечной микробиоты.

Применение длительного курса синбиотика в сочетании с коррекцией рациона питания сопровождалось снижением уровня фекального зонулина, что свидетельствует об улучшении состояния кишечного барьера. При этом изменения таксономического состава кишечной микробиоты носили ограниченный и неоднозначный характер, поскольку наряду с увеличением отдельных таксонов, обладающих потенциально протективными свойствами, сохранялись основные признаки дисбиотических нарушений. Полученные данные свидетельствуют о том, что комплексная коррекция оказывает преимущественное влияние на отдельные компоненты оси «микробиота–кишечник–мозг», однако не обеспечивает полной нормализации кишечной микробиоты в течение исследуемого периода.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают перспективность использования методов, направленных на коррекцию кишечной микробиоты и восстановление кишечного барьера, в составе комплексного ведения детей с РАС. Вместе с тем сохранение дисбиотических изменений после проведенной коррекции свидетельствует о необходимости дальнейших исследований, направленных на разработку более эффективных и персонализированных подходов к модификации кишечной микробиоты, определение оптимальной продолжительности терапевтических вмешательств, а также уточнение клинической значимости выявленных таксономических изменений и их роли в реализации механизмов оси «микробиота–кишечник–мозг» при 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 фекального кальпротектина ($p=0,023$). Коррекция питания в сочетании с синбиотиком ассоциировалась с уменьшением кишечной проницаемости за счет снижения фекального зонулина ($p=0,018$). Наиболее выраженное снижение уровня фекального зонулина ($p=0,001$) 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал

Абс – абсолютное число наблюдений

АД – атопический дерматит

БАД – биологически активная добавка

БГД – безглютеновая диета

БГБКД – безглютеновая и безказеиновая диета

БКД – безказеиновая диета

ГВ – грудное вскармливание

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДфЖП – дисфункция желчного пузыря

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИВ – искусственное вскармливание

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

КОЕ – колониеобразующая единица

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

Ме – медиана

МКИ – межквартильный интервал

НПР – нервно-психическое развитие

ПА – пищевая аллергия

ПН – пищевая непереносимость

РАС – расстройство аутистического спектра

СВ – смешанное вскармливание

ЦНС – центральная нервная система

ФЗ – фекальный зонулин

ФК – фекальный кальпротектин

ФНО – фактор некроза опухоли

ФОС – фруктоолигосахариды

16S рРНК – 16S рибосомальная рибонуклеиновая кислота

ARFID – Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (избегающее/ограничительное расстройство приема пищи)

ASV – Amplicon Sequence Variant (вариант последовательности ампликона)

IgE – иммуноглобулин E

log2FC – log2 fold change (логарифм отношения средних значений относительной численности таксона в сравниваемых группах)

PD –Phylogenetic Diversity (филогенетическое разнообразие)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акбаева Д. Ж. Коэффициент людей с расстройством аутистического заболевания в мире и альтернативные методы его коррекции и лечения / Д. Ж. Акбаева, В. В. Боброва // Научное обозрение. Педагогические науки. – 2019. – № 1. – С. 54-58.
2. Аутизм в России: противоречивое поле диагностики и статистики / Л. М. Мухарямова, Ж. В. Савельева, И. Б. Кузнецова, Л. Р. Гарапшина // Журнал исследований социальной политики. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 437-450.
3. Бавыкина И. А. Значение коррекции питания в терапии расстройств аутистического спектра у детей / И. А. Бавыкина // Лечащий врач. – 2019. – № 8. – С. 45-47.
4. Бавыкина И. А. Соблюдение диетотерапии как фактор изменения пищевого поведения у детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Д. В. Бавыкин // Медицина: теория и практика. – 2019. – № 1. – С. 183-189.
5. Бавыкина И. А. Факторы нарушений нутритивного воздействия у детей с расстройствами аутистического расстройства / И. А. Бавыкина, Д. В. Бавыкин, М. В. Патрикская // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2021. – № 86. – С. 73-79.
6. Безродный С. Л. Микробиота кишечника и расстройство аутистического спектра у детей / С. Л. Безродный // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 51-56.
7. Бизюкевич С. В. Генетические и перинатальные факторы риска расстройств аутистического спектра / С. В. Бизюкевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 306-310.
8. Влияние диеты на микробиом кишечника у пациентов с депрессией / Я. А. Зоркина, Т. С. Сюняков, О. В. Абрамова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 1-2. – С. 59-64.
9. Влияние дисбиоза кишечника на течение расстройств аутистического спектра у детей: обзор литературы / Э. О. Григорьянц, Ю. В. Червинец, В. М.

Червинец, Е. С. Румянцева // Астраханский медицинский журнал. – 2024. – Т. 19, № 4. – С. 16-30.

10. Возрастная эпидемиология распространенности антительного ответа у детей с пищевой аллергией / М. А. Сновская, Л. С. Намазова-Баранова, Е. Л. Семикина [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, № 1. – С. 68-76.

11. Возрастные особенности сенсibilизации к белку куриного яйца у детей с пищевой аллергией / М. А. Сновская, Е. Л. Семикина, С. Г. Макарова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 460-471.

12. Гастроинтестинальные расстройства, ассоциированные с расстройствами аутистического заболевания / В. О. Генералов, Т. П. Ключник, Т. Е. Ободзинская [и др.] // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23, № 7. – С. 86-91.

13. Иванова Д. В. Соматические нарушения при аутизме как один из факторов нарушения поведения и социального взаимодействия / Д. В. Иванова, И. И. Сёмина, А. У. Зиганшин // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 4. – С. 689-694.

14. Клинические рекомендации. Расстройство аутистического спектра. 2020 // Сайт Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра. – URL: https://autism-frc.ru/ckeditor_assets/attachments/4774/kr594.pdf (дата обращения: 02.09.2023).

15. Клинические рекомендации. Расстройство аутистического спектра. 2024 // Рубрикатор клинических рекомендаций. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/594_3 (дата обращения: 15.01.2025).

16. Кузьмичева К. П. Современный взгляд на проблему распространенности аллергических заболеваний у детей / К. П. Кузьмичева, Е. И. Малинина, О. А. Рычкова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – № 2(65). – С. 4-10.

17. Макаров И. В. Диагностика детского аутизма: ошибки и трудности / И. В. Макаров, А. С. Автенок // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 74-81.
18. Макушкин Е. В. Распространенность аутизма: подлинная и мнимая / Е. В. Макушкин, И. В. Макаров, В. Э. Пашковский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 2. – С. 80-86.
19. Мацнева Е. М. Правильная диета при аутизме / Е. М. Мацнева // Аутизм и нарушения развития. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 28-47.
20. Микробиота тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического расстройства / В. П. Новикова, А. Е. Яковенко, П. В. Воронцов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 2(198). – С. 5-11.
21. Нутритивный статус детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Л. Н. Антакова, К. Ю. Гусев // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 56-61.
22. О влиянии фактора питания и пищевого поведения на формирование микробиоты кишечника (по данным литературы) / А. В. Ермолаев, Д. О. Горбачев, А. В. Лямин, Н. М. Цунина // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2025. – № 1. – С. 196-212.
23. Особенности диагностики аллергии у детей / Л. С. Намазова-Баранова, М. А. Сновская, И. Л. Митюшин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72, № 1. – С. 33-41.
24. 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.
25. 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.

26. Ось «кишечник – мозг» – результаты клинического исследования / А.С. Благонравова, Е.А. Галова, И.Ю. Широкова, Д.А. Галова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 6 (214). – С. 5-13.
27. Патология органов желудочно-кишечного тракта у детей с избыточной массой тела и ожирением / В. Е. Менщикова, Т. В. Карцева, Д. В. Елисеева [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44, № 2. – С. 28-38.
28. Патракеева В. П. Уровень специфических IgG к пищевым антигенам в норме и при природе / В. П. Патракеева, В. А. Штаборов, Р. С. Алесич // Медицина экстремальных ситуаций. – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 20-25.
29. Пахомовская Н. Л. Влияние микробиоты ребенка первого года жизни на его развитие / Н. Л. Пахомовская, М. М. Венедиктова // Медицинский совет. – 2018. – № 2. – С. 200-205.
30. Пищевая аллергия: стратегия и тактика ведения больных с точки зрения доказательной медицины / С. Г. Макарова, Е. А. Вишнева, Т. Е. Лаврова, М. И. Петровская // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 46-51.
31. Пищевая гиперчувствительность среди детей с расстройством аутистического расстройства / Н. А. Смолко, Р. А. Файзуллина, Я. О. Мухамедшина [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2025. – Т. 23, № 1. – С. 5-13.
32. Пищевая непереносимость и кишечная микробиота у детей с расстройствами аутистического спектра / С. И. Полякова, Н. Ю. Коровина, А. В. Чаплин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 187-193.
33. Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 2019 году: Аналитический обзор / Б. А. Казаковцев, Н. К. Демчева, А. В. Яздовская [и др.]. – Москва : ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2020. – 145 с.
34. Распространенность расстройств аутистического спектра в Российской Федерации: ретроспективное исследование / Н.В. Устинова, Л.С. Намазова-

Баранова, А.Я. Басова, [и др.] // Consortium Psychiatricum. – 2022. – Т. 3, № 4. – С. 28–37.

35. Роль полиморфизмов генов фолатного цикла в формировании аутизма и интеллектуальной недостаточности у детей / Д. А. Емелина, И. В. Макаров, Р. Ф. Гасанов [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2023. – Т. 33, № 3. – С. 95-105.

36. Смолко Н. А. Нарушение пищевого поведения у детей дошкольного и младшего школьного возраста с расстройством аутистического заболевания и его клиническое значение / Н. А. Смолко, Р. А. Файзуллина, Я. О. Мухамедшина // Казанский медицинский журнал. – 2024. – Т. 105, № 3. – С. 407-423.

37. 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.

38. Студеникин В. М. Новое в детской нейродиетологии / В. М. Студеникин // Лечащий врач. – 2021. – № 9. – С. 6-8.

39. Ступак В. П. Патогенетические аспекты развития расстройств аутистического спектра / В. П. Ступак, Е. С. Кешишян, С. В. Гарина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2024. – Т. 69, № 3. – С. 37-44.

40. Сугян Н.Г. Мультипробиотик Бак-Сет. Результаты российских и зарубежных клинических исследований / Н.Г. Сугян, И.Н. Захарова // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 104-110.

41. Ткачук Е.А. Особенности пищевого статуса и питания детей с расстройствами аутистического спектра / Е.А. Ткачук, Н.Н. Мартынович, Н.Э. Глобенко // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90, № 5. – С. 67–76.

42. Филиппова Н. В. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему / Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 96-101.

43. Хавкин А. И. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной

- проницаемости / А. И. Хавкин, Н. М. Богданова, В. П. Новикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 1. – С. 31-38.
44. Хаустов А. В. Динамика в развитии системы образования детей с расстройствами аутистического спектра в России: результаты Всероссийского мониторинга 2021 года / А. В. Хаустов, М. А. Шумских // Аутизм и нарушения развития. – 2022. – Т. 20, № S3. – С. 6-14.
45. Цыганова Т. В. Проблемы диагностики расстройств аутистического спектра в детском / Т. В. Цыганова, А. Н. Мелишева // Кронос. – 2022. – № 11(73). – С. 36-38.
46. Частота выявления маркеров непереносимости казеина и глютена у детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина, В. И. Попов, А. А. Звягин, Д. В. Бавыкин // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88, № 4. – С. 41-47.
47. Чернов А. Н. Патофизиологические механизмы развития аутизма у детей / А. Н. Чернов // Журнал неврологии и психиатрии им. КИЦ Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 3. – С. 97-108.
48. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms / Q.X. Ng, C. Peters, C.Y.X. Ho, [et al.] // J Affect Disord. – 2018. – Vol. 228. – P. 13-19.
49. A narrative review on manifestations of gluten free casein free diet in autism and autism spectrum disorders / M. Akhter, S. M. Khan, S. N. Firdous [et al.] // J Pak Med Assoc. – 2022. – Vol. 72, № 10. – P. 2054-2060.
50. A systematic review and meta-analysis of the benefits of a gluten-free diet and/or casein-free diet for children with autism spectrum disorder / L. Quan, X. Xu, Y. Cui [et al.] // Nutr Rev. – 2022. – Vol. 80, № 5. – P. 1237-1246.
51. Adverse food reactions and alterations in nutritional status in children with autism spectrum disorders: results of the NAFRA project / S. Coppola, R. Nocerino, F. Oglio [et al.] // Ital J Pediatr. – 2024. – Vol. 50, № 1. – P. 228.
52. Alamri E. S. Efficacy of gluten- and casein-free diets on autism spectrum disorders in children / E. S. Alamri // Saudi Med J. – 2020. – Vol. 41, № 10. – P. 1041-1046.

53. Al-Beltagi M. Autism medical comorbidities / M. Al-Beltagi // *World J Clin Pediatr.* – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 15-28.
54. Aleman R. S. Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review / R. S. Aleman, M. Moncada, K. J. Aryana // *Molecules.* – 2023. – Vol. 28, № 2. – P. 619.
55. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives / L. de Magistris, V. Familiari, A. Pascotto [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2010. – Vol. 51, № 4. – P. 418-424.
56. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review / F. Liu, J. Li, F. Wu [et al.] // *Transl Psychiatry.* – 2019. – Vol. 9. – Article 43.
57. Altered gut microbial profile is associated with abnormal metabolism activity of Autism Spectrum Disorder / Z. Dan, X. Mao, Q. Liu [et al.] // *Gut Microbes.* – 2020. – Vol. 11, № 5. – P. 1246-1267.
58. Altered gut microbiota composition and feeding behaviours in children with Autism Spectrum Disorder: a comparative pilot study / M. Toscano de Oliveira, M. A. Borges Scriboni Gonzalez, J. V. Rosetto Boiate [et al.] // *Ann Hum Biol.* – 2025. – Vol. 52, № 1. – P. 2535430.
59. Ameliorating Gastrointestinal Symptoms in Children With Autism Spectrum Disorder by Modulating the Gut Microbiota: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. H. Lu, N. T. K. Nguyen, R. Panwar [et al.] // *Autism Res.* – 2025. – Vol. 18, № 9. – P. 1877-1895.
60. An approach to gut microbiota profile in children with autism spectrum disorder / P. Andreo-Martínez, N. García-Martínez, E. P. Sánchez-Samper [et al.] // *Environ Microbiol Rep.* – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 115-135.
61. An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity / E. Masini, E. Loi, A. F. Vega-Benedetti [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 21. – P. 8290.
62. Analysis of gut microbiota profiles and microbe-disease associations in children with autism spectrum disorders in China / M. Zhang, W. Ma, J. Zhang [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 13981.

63. Application of Clustering Method to Explore the Correlation Between Dominant Flora and the Autism Spectrum Disorder Clinical Phenotype in Chinese Children / B. Chen, N. You, B. Pan, [et al.] // *Frontiers in Neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – Art. 760779.
64. A prospective investigation into the association between the gut microbiome composition and cognitive performance among healthy young adults / K. Oluwagbemigun, M. E. Schnermann, M. Schmid [et al.] // *Gut Pathogens*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 15.
65. Association Between Atopic Dermatitis and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis / T. Y. Tsai, Y. C. Chao, C. Y. Hsieh, Y. C. Huang // *Acta Derm Venereol*. – 2020. – Vol. 100, № 10. – P. adv00146.
66. Association between preeclampsia and autism spectrum disorder: a population-based study / G. M. Maher, G. W. O'Keeffe, C. Dalman [et al.] // *J Child Psychol Psychiatry*. – 2020. – Vol. 61, № 2. – P. 131-139.
67. Association of Food Allergy and Other Allergic Conditions With Autism Spectrum Disorder in Children / G. Xu, L. G. Snetselaar, J. Jing [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2018. – Vol. 1, № 2. – P. e180279.
68. Association of food hypersensitivity in children with the risk of autism spectrum disorder: a meta-analysis / H. Li, H. Liu, X. Chen [et al.] // *Eur J Pediatr*. – 2021. – Vol. 180, № 4. – P. 999-1008.
69. Association of the Gut Microbiota With Cognitive Function in Midlife / K. Meyer, A. Lulla, K. Debroy [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2022. – Vol. 5, № 2. – P. e2143941.
70. Asymptomatic sensitization to a cow's milk protein induces sustained neuroinflammation and behavioral changes with chronic allergen exposure / A. Brishti, D. L. Germundson-Hermanson, N. A. Smith [et al.] // *Front Allergy*. – 2022. – № 1. – P. 870628.
71. Atopic Dermatitis and Autism Spectrum Disorders: Common Role of Environmental and Clinical Co-Factors in the Onset and Severity of Their Clinical

Course / R. Casella, A. Miniello, F. Buta [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 16. – P. 8936.

72. Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders / T. C. Theoharides, I. Tsilioni, A. B. Patel, R. Doyle // *Transl Psychiatry.* – 2016. – Vol. 6, № 6. – P. e844.

73. Autism spectrum disorder in children born preterm-role of exposure to perinatal inflammation / S. J. Meldrum, T. Strunk, A. Currie [et al.] // *J Child Psychol Psychiatry.* – 2013. – № 7. – P. 123.

74. Autism spectrum disorder is associated with gut microbiota disorder in children / H. Sun, Z. You, L. Jia, [et al.] // *BMC Pediatrics.* – 2019. – Vol. 19. – Article number: 516.

75. Avoidant/Restrictive Food Disorder (ARFID), Food Neophobia, Other Eating-Related Behaviours and Feeding Practices among Children with Autism Spectrum Disorder and in Non-Clinical Sample: A Preliminary Study / A. Kozak, K. Czepczor-Bernat, J. Modrzejewska [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2023. – Vol. 20, № 10. – P. 5822.

76. Baspinar B. Gluten-Free Casein-Free Diet for Autism Spectrum Disorders: Can It Be Effective in Solving Behavioural and Gastrointestinal Problems? / B. Baspinar, H. Yardimci // *Eurasian J Med.* – 2020. – Vol. 52, № 3. – P. 292-297.

77. Berding K. Diet Can Impact Microbiota Composition in Children With Autism Spectrum Disorder / K. Berding, S. M. Donovan // *Front Neurosci.* – 2018. – Vol. 12. – P. 515.

78. Blennerhassett C. Caregiver-Implemented Feeding Interventions for Autistic Children with Food Selectivity: a Systematic Review / C. Blennerhassett, M. Richards, S. Clayton // *Review Journal of Autism and Developmental Disorders.* – 2025. – Vol. 12, № 1. – P. 224-242.

79. Blum H. E. The human microbiome / H. E. Blum // *Adv Med Sci.* – 2017. – Vol. 62, № 2. – P. 414-420.

80. Bolger A. M. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data / A. M. Bolger, M. Lohse, B. Usadel // *Bioinformatics*. – 2014. – Vol. 30, № 15. – P. 2114-2120.
81. Bourne L. Avoidant/restrictive food intake disorder and severe food selectivity in children and young people with autism: A scoping review / L. Bourne, W. Mandy, R. Bryant-Waugh // *Dev Med Child Neurol*. – 2022. – Vol. 64, № 6. – P. 691-700.
82. Caria A. Morphofunctional Alterations of the Hypothalamus and Social Behavior in Autism Spectrum Disorders / A. Caria, L. Ciringione, S. Falco // *Brain Sci*. – 2020. – Vol. 10, № 7. – P. 435.
83. Chaidez V. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development / V. Chaidez, R.L. Hansen, I. Hertz-Picciotto // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2014. – Vol. 44, № 5. – P. 1117-1127.
84. Changes in Gut Microbiota and Multiple Sclerosis: A Systematic Review / A. Ordoñez-Rodríguez, P. Roman, L. Rueda-Ruzafa [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2023. – Vol. 20, № 5. – P. 4624.
85. Changes in the Gut Microbiota of Children with Autism Spectrum Disorder / R. Zou, F. Xu, Y. Wang [et al.] // *Autism Res*. – 2020. – Vol. 13, № 9. – P. 1614-1625.
86. Characteristics of Gut Microbiota and Plasma Metabolites in Patients with Post-Stroke Depression / C. Yan, T. Si, W. Zheng [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2025. – Vol. 21. – P. 477-489.
87. Characteristics of the Gut Microbiota in Young Adults with Autism Spectrum Disorder / X. Pang, Q. Zhang, Y. Wang [et al.] // *J Integr Neurosci*. – 2023. – Vol. 22, № 6. – P. 141.
88. Chen Y. Gastric Sarcina ventriculi: A Report on Two Cases / Y. Chen, Y. Liu, Z. Fu // *Reports (MDPI)*. – 2025. – Vol. 8, № 3. – P. 128.
89. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler / M. A. Benninga, C Faure, P. E. Hyman [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 15. – P. S0016-50851.

90. Comorbidity of Atopic Disorders with Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder / T. C. Liao, Y. T. Lien, S. Wang [et al.] // *J Pediatr.* – 2016. – Vol. 171. – P. 248-255.
91. Comparative analysis of gut microbiota in major depressive disorder and schizophrenia during hospitalisation - the case-control, post hoc study / A. Misera, M. Kaczmarczyk, I. Łoniewski [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2025. – Vol. 171. – P. 107208.
92. Comparing the Gut Microbiome in Autism and Preclinical Models: A Systematic Review / M. U. Alamoudi, S. Hosie, A. E. Shindler [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 905841.
93. Comparison of gut microbiota in autism spectrum disorders and neurotypical boys in China: A case-control study / F. Ye, X. Gao, Z. Wang [et al.] // *Synth Syst Biotechnol.* – 2021. – Vol. 6, № 2. – P. 120-126.
94. Comprehensive Analysis of Gut Microbiota Composition and Functional Metabolism in Children with Autism Spectrum Disorder and Neurotypical Children: Implications for Sex-Based Differences and Metabolic Dysregulation / A. De Sales-Millán, P. Reyes-Ferreira, J. F. Aguirre-Garrido [et al.] // *Gut Microbes.* – 2024. – Vol. 25, № 12. – P. 6701.
95. Correlation of gut microbiota in children with autism spectrum disorder with food intolerance, inflammatory factors and oxidative stress / Y. Y. Zhang, B. L. Li, P. Y. Feng [et al.] // *Chinese Journal of Child Health Care.* – 2025. – Vol. 33, № 1. – P. 18-26.
96. Croall I. D. Gluten and Autism Spectrum Disorder / I. D. Croall, N. Hoggard, M. Hadjivassiliou // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 572.
97. Cross-talk between airway and gut microbiome links to IgE responses to house dust mites in childhood airway allergies / C. Y. Chiu, Y. L. Chan, M. H. Tsai [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 13449.
98. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data / B. J. Callahan, P. J. McMurdie, M. J. Rosen [et al.] // *Nat Methods.* – 2016. – Vol. 13, № 7. – P. 581-583.

99. Desulfovibrio desulfuricans AY5 Isolated from a Patient with Autism Spectrum Disorder Binds Iron in Low-Soluble Greigite and Pyrite / O. V. Karnachuk, O. P. Ikkert, M. R. Avakyan [et al.] // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9, № 12. – P. 2558.
100. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life / J. Roswall, L. M. Olsson, P. Kovatcheva-Datchary [et al.] // Cell Host Microbe. – 2021. – Vol. 29, № 5. – P. 765-776.
101. Dietary Polysaccharide from Enteromorpha clathrata Attenuates Obesity and Increases the Intestinal Abundance of Butyrate-Producing Bacterium, Eubacterium xylanophilum, in Mice Fed a High-Fat Diet / J. Wei, Y. Zhao, C. Zhou, [et al.] // Polymers. – 2021. – Vol. 13, № 19. – P. 3286.
102. Diminished gray matter within the hypothalamus in autism disorder: a potential link to hormonal effects? / F. Kurth, K. L. Narr, R. P. Woods [et al.] // Biol Psychiatry. – 2011. – Vol. 70, № 3. – P. 278-82.
103. Doenyas C. Gut-brain axis and neuropsychiatric health: recent advances / C. Doenyas, G. Clarke, R. Cserjési // Sci Rep. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 3415.
104. Doi M. Prenatal Environment and Neurodevelopmental Disorders. / M. Doi, N. Usui, S. Shimada // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – № 13. – P. 860110.
105. Double-edged sword effect of Sutterella in neurological disorders: implications for the gut-brain axis and neuroimmune interactions / S. Davoody, H. Halimi, A. Zali [et al.] // Neurobiol Dis. – 2025. – Vol. 214. – P. 107032.
106. Dovey T. M. Mealtime Hostage Parent Science Gang. Eating behaviour, behavioural problems and sensory profiles of children with avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID), autistic spectrum disorders or picky eating: Same or different? / T. M. Dovey, V. Kumari, J. Blissett // Eur Psychiatry. – 2019. – Vol. 61. – P. 56-62.
107. Early childhood allergy linked with development of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder / S. Nemet, I. Asher, I. Yoles [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2022. – Vol. 33, № 6. – P. 10.1111/pai.13819.

108. Early life gut microbiome and its impact on childhood health and chronic conditions / H. Nunez, P.A. Nieto, R.A. Mars, [et al.] // *Gut Microbes*. – 2025. – Vol. 17, № 1. – P. 2463567.
109. Eating and Mealtime Behaviors in Patients with Autism Spectrum Disorder: Current Perspectives / L. Margari, L. Marzulli, A. Gabellone, C. de Giambattista // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2020. – Vol. 16. – P. 2083–2102.
110. 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.
111. Eating problems and patterns among toddlers and young boys with and without autism spectrum disorders / R. E. Vissoker, Y. Latzer, O. Stolar [et al.] // *Res Autism Spectr Disord*. – 2019. – Vol. 59. – P. 1-9.
112. Eczema and related atopic diseases are associated with increased symptom severity in children with autism spectrum disorder / C. Jameson, K. A. Boulton, N. Silove, A. J. Guastella // *Transl Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 415.
113. Edelson S.M. Comparison of Autistic Individuals Who Engage in Self-Injurious Behavior, Aggression, and Both Behaviors / S.M. Edelson // *Pediatric Reports*. – 2021. – Vol. 13, No. 4. – P. 558-565.
114. Effects of Dietary Microcapsule Sustained-Release Sodium Butyrate on the Growth Performance, Immunity, and Gut Microbiota of Yellow Broilers / Z. Dai, X. Wang, Y. Liu [et al.] // *Animals*. – 2023. – Vol. 13, № 23. – P. 3598.
115. Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota / J. M. Hascoët, C. Hubert, F. Rochat [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2011. – Vol. 52, № 6. – P. 756-762.
116. Effects of Lactiplantibacillus plantarum OLL2712 on Memory Function in Older Adults with Declining Memory: A Randomized Placebo-Controlled Trial / K. Sakurai, T. Toshimitsu, E. Okada [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 20. – P. 4300.
117. Effects of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal, Sensory and Core Symptoms in Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial / E.

Santocchi, L. Guiducci, M. Prosperi, [et al.] // *Front Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 550593.

118. Effects of semaglutide on gut microbiota, cognitive function and inflammation in obese mice / J. Feng, Z. Teng, Y. Yang [et al.] // *PeerJ*. – 2024. – Vol. 12. – P. e17891.

119. Ekawidyani K. R. Diet, nutrition and intestinal permeability: A mini review / K. R. Ekawidyani, M. Abdullah // *Asia Pac J Clin Nutr*. – 2023. – Vol. 32, № 1. – P. 8-12.

120. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder / V. Ly, M. Bottelier, P. J. Hoekstra [et al.] // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. – 2017. – Vol. 26, № 9. – P. 1067-1079.

121. Evaluation of Intestinal Function in Children With Autism and Gastrointestinal Symptoms / R. I. Kushak, T. M. Buie, K. F. Murray [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2016. – Vol. 62, № 5. – P. 687-691.

122. Factors affecting early-life intestinal microbiota development / Y. Vandenplas, V. P. Carnielli, J. Ksiazek [et al.] // *Nutrition*. – 2020. – Vol. 78. – P. 110812.

123. Faecal microbiota composition and impulsivity in a cohort of older adults with metabolic syndrome / P. Konstanti, C. Gómez-Martínez, D. Muralidharan [et al.] // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 28075.

124. Fecal Calprotectin Determination in a Cohort of Children with Cow's Milk Allergy / C. Anania, F. Mondì, G. Brindisi [et al.] // *Nutrients*. – 2025. – Vol. 17, № 1. – P. 194.

125. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified / M. De Angelis, M. Piccolo, L. Vannini [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. e76993.

126. Fecal microbiota transplantation improves VPA-induced ASD mice by modulating the serotonergic and glutamatergic synapse signaling pathways / J. Wang, Y. Cao, W. Hou [et al.] // *Transl Psychiatry*. – 2023. – Vol. 13. – Article 17.

127. Feeding and eating problems in children and adolescents with autism: A scoping review / J. Baraskewich, K. M. von Ranson, A. McCrimmon, C. A. McMorris // *Autism*. – 2021. – Vol. 25, № 6. – P. 1505-1519.

128. Feeding Problems Including Avoidant Restrictive Food Intake Disorder in Young Children With Autism Spectrum Disorder in a Multiethnic Population / G. Nygren, P. Linnsand, J. Hermansson // *Front Pediatr.* – 2021. – Vol. 9. – P. 780680.
129. Food Allergy-Induced Autism-Like Behavior is Associated with Gut Microbiota and Brain mTOR Signaling / L. H. Cao, H. J. He, Y. Y. Zhao [et al.] // *J Asthma Allergy.* – 2022. – Vol. 15. – P. 645-664.
130. Food Intolerances / C. J. Tuck, J. R. Biesiekierski, P. Schmid-Grendelmeier, D. Pohl // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 1684.
131. Food selectivity and autism: A systematic review / R. Ferrara, L. Iovino, L. Ricci [et al.] // *World J Clin Pediatr.* – 2025. – Vol. 14, № 3. – P. 101974.
132. Food selectivity in Autism Spectrum Disorder: implications of eating, sensory and behavioural profile / M. P. Riccio, M. Marino, R. Garotti [et al.] // *Front Psychiatry.* – 2025. – № 1. – P. 1587454.
133. Food Selectivity in Children with Autism: Guidelines for Assessment and Clinical Interventions / M. Esposito, P. Mirizzi, R. Fadda [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2023. – Vol. 20, № 6. – P. 5092.
134. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children / L.G. Bandini, S.E. Anderson, C. Curtin [et al.] // *J Pediatr.* – 2010. – Vol. 157, № 2. – P. 259-264.
135. Food selectivity, nutritional inadequacies, and mealtime behavioral problems in children with autism spectrum disorder compared to neurotypical children / J. Molina-López, B. Leiva-García, E. Planells, P. Planells // *Int J Eat Disord.* – 2021. – Vol. 54, № 12. – P. 2155-2166.
136. Food, nutrition, and autism: from soil to fork / M. Maitin-Shepard, P. O'Tierney-Ginn, A. D. Kraneveld [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2024. – Vol. 120, № 1. – P. 240-256.
137. From ARFID to Binge Eating: A Review of the Sensory, Behavioral, and Gut-Brain Axis Mechanisms Driving Co-Occurring Eating Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder / M. Kopańska, I. Łucka, M. Siegel [et al.] // *Nutrients.* – 2025. – Vol. 17, № 23. – P. 3714.

138. Functional and Genomic Variation between Human-Derived Isolates of Lachnospiraceae Reveals Inter- and Intra-Species Diversity / M.T. Sorbara, E.R. Littmann, E. Fontana [et al.] // *Cell Host & Microbe*. – 2020. – Vol. 28, № 1. – P. 134-146.e4.
139. Functional Gastrointestinal Disease in Autism Spectrum Disorder: A Retrospective Descriptive Study in a Clinical Sample / M. J. Penzol, G. Salazar de Pablo, C. Llorente [et al.] // *Front Psychiatry*. – 2019. – № 10. – P. 179.
140. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia / A. Tomova, V. Husarova, S. Lakatosova [et al.] // *Physiol Behav*. – 2015. – Vol. 138. – P. 179-187.
141. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis / B. O. McElhanon, C. McCracken, S. Karpen, W. G. Sharp // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133. – P. 872-883.
142. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review / G. Leader, C. Abberton, S. Cunningham [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – № 14. – P. 1471.
143. Genetic contributions to autism spectrum disorder / A. Havdahl, M. Niarchou, A. Starnawska [et al.] // *Psychol Med*. – 2021. – Vol. 51, № 13. – P. 2260-2273.
144. Genovese A. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations / A. Genovese, M. G. Butler // *Genes (Basel)*. – 2023. – Vol. 14, № 3. – P. 677.
145. Germundson D. L. Potential Role of Intracranial Mast Cells in Neuroinflammation and Neuropathology Associated with Food Allergy / D. L. Germundson, K. Nagamoto-Combs // *Cells*. – 2022. – Vol. 10, № 4. – P. 738.
146. Getting to the Cores of Autism / L. M. Iakoucheva, A. R. Muotri, J. Sebat // *Cell*. – 2019. – Vol. 178, № 6. – P. 1287-1298.
147. Global Burden of Disease Study 2021 Autism Spectrum Collaborators. The global epidemiology and health burden of the autism spectrum: findings from the Global Burden of Disease Study 2021 // *Lancet Psychiatry*. – 2025. – Vol. 12, № 2. – P. 111-121.

148. Global prevalence of autism: A systematic review update / J. Zeidan, E. Fombonne, J. Scora [et al.] // *Autism Res.* – 2022. – Vol. 15, № 5. – P. 778-790.
149. Góralczyk-Bińkowska A. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders / A. Góralczyk-Bińkowska, D. Szmajda-Krygier, E. Kozłowska // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 19. – P. 11245.
150. Gut microbiome and metabolism alterations in schizophrenia with metabolic syndrome severity / H. Zhao, G. Zhu, T. Zhu [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 529.
151. Gut microbiome differences in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder and effects of probiotic supplementation: A randomized controlled trial / N. Novau-Ferré, C. Papandreou, M. Rojo-Marticella [et al.] // *Res Dev Disabil.* – 2025. – Vol. 161. – P. 105003.
152. Gut microbiome, cognitive function and brain structure: a multi-omics integration analysis / X. Liang, Y. Fu, W. T. Cao [et al.] // *Transl Neurodegener.* – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 49.
153. Gut Microbiota Ecology and Inferred Functions in Children With ASD Compared to Neurotypical Subjects / P. Vernocchi, M. V. Ristori, S. Guerrera [et al.] // *Front Microbiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 871086.
154. Gut microbiota development across the lifespan: Disease links and health-promoting interventions / I. Schoultz, M.J. Claesson, M.G. Dominguez-Bello [et al.] // *J Intern Med.* – 2025. – Vol. 297, № 6. – P. 560-583.
155. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review / F. Di Vincenzo, A. Del Gaudio, V. Petito [et al.] // *Intern Emerg Med.* – 2024. – Vol. 19, № 2. – P. 275-293.
156. Gut over Mind: Exploring the Powerful Gut-Brain Axis / S. M. Petrut, A. M. Bragaru, A. E. Munteanu [et al.] // *Nutrients.* – 2025. – Vol. 17, № 5. – P. 842.
157. Gut-Brain Axis: Understanding the Interlink Between Alterations in the Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder / A. P. Mishra, L. M. Marrelli, F. T. Bonner-Reid [et al.] // *Cureus.* – 2025. – Vol. 17, № 7. – P. e88579.

158. Gut-Microbiota-Derived Butyric Acid Overload Contributes to Ileal Mucosal Barrier Damage in Late Phase of Chronic Unpredictable Mild Stress Mice / C. Wang, M. Qiu, S. Wang [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 23. – P. 12998.
159. Gut-resident microorganisms and their genes are associated with cognition and neuroanatomy in children / K. S. Bonham, G. Fahur Bottino, S. H. McCann [et al.] // *Sci Adv.* – 2023. – Vol. 9, № 51. – P. eadi0497.
160. Health care providers' awareness on medical management of children with autism spectrum disorder: cross-sectional study in Russia / Y. O. Mukhamedshina, R. A. Fayzullina, I. A. Nigmatullina [et al.] // *BMC Med Educ.* – 2022. – № 1. – P. 29.
161. Hughes H. K. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD) / H. K. Hughes, R. J. Moreno, P. Ashwood // *Brain Behav Immun.* – 2023. – Vol. 108. – P. 245-254.
162. Identifying gut microbiota composition disparities in autistic individuals and their unaffected siblings: correlations with clinical characteristics / J. C. Chang, Y. C. Chen, H. T. Lin [et al.] // *Transl Psychiatry.* – 2026. – Vol. 16, № 1. – Art. 43.
163. IgE Cross-Reactivity of Cashew Nut Allergens / S. Bastiaan-Net, M. Reitsma, J. H. G. Cordewener [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 178, № 1. – P. 19-32.
164. Impact of Gluten-Free and Casein-Free Diet on Behavioural Outcomes and Quality of Life of Autistic Children and Adolescents: A Scoping Review / K. Zafirovski, M. T. Aleksoska, J. Thomas, F. Hanna // *Children (Basel).* – 2024. – Vol. 11, № 7. – P. 862.
165. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder / L. Wang, C.T. Christophersen, M.J. Sorich [et al.] // *Molecular Autism.* – 2013. – Vol. 4. – Article number: 42.
166. Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: A population-based study / S. H. Ibrahim, R. G. Voigt, S. K. Katusic [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124, № 2. – P. 680-686.

167. Indole derivatives ameliorated the methamphetamine-induced depression and anxiety via aryl hydrocarbon receptor along "microbiota-brain" axis / X. Wang, M. Hu, W. Wu [et al.] // *Gut Microbes*. – 2025. – Vol. 17, № 1. – P. 2470386.
168. Integrated multi-omics analysis reveals the involvement of the gut-brain axis in children with autism / H. Zhong, S. Zhang, Z. Mou [et al.] // *Front Microbiol*. – 2026. – № 7. – P. 1766850.
169. 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.
170. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project // *Nature*. – 2019. – Vol. 569, № 7758. – P. 641-648.
171. Johnson S. Preterm birth and childhood psychiatric disorders / S. Johnson, N. Marlow // *Pediatr Res*. – 2011. – Vol. 69, № 5(Pt 2). – P. 11R-8R.
172. Key Taxa of the Gut Microbiome Associated with the Relationship Between Environmental Sensitivity and Inflammation-Related Biomarkers / S. Takasugi, S. Iimura, M. Yasuda [et al.] // *Microorganisms*. – 2025. – Vol. 13, № 1. – P. 185.
173. Kim H. Neuronal mechanisms and circuits underlying repetitive behaviors in mouse models of autism spectrum disorder / H. Kim, C. S. Lim, B. K. Kaang // *Behav Brain Funct*. – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 3.
174. Language of mothers and fathers in interaction with their autistic children / S. Perzoli, A. Bentenuto, S. de Falco, P. Venuti // *Front. Psychiatry*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1254563.
175. Lázaro C. P. Narratives of mothers of children with autism spectrum disorders: focus on eating behavior / C. P. Lázaro, M. P. Pondé // *Trends Psychiatry Psychother*. – 2017. – Vol. 39, № 3. – P. 180-187.
176. Lee E. Excitation/Inhibition Imbalance in Animal Models of Autism Spectrum Disorders / E. Lee, J. Lee, E. Kim // *Biol Psychiatry*. – 2017. – Vol. 81, № 10. – P. 838-847.

177. Leth M.L. Butyrate-producing colonic clostridia: picky glycan utilization specialists / M.L. Leth, M.J. Pichler, M. Abou Hachem // *Essays Biochem.* – 2023. – Vol. 67, № 3. – P. 415-428.
178. Levkova M. Genus-Level Analysis of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Mini Review / M. Levkova, T. Chervenkov, R. Pancheva // *Children (Basel).* – 2023. – Vol. 10, № 7. – P. 1103.
179. Lewandowska-Pietruszka Z. Microbiota in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review / Z. Lewandowska-Pietruszka, M. Figlerowicz, K. Mazur-Melewska // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 23. – P. 16660.
180. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children / V. Lotter // *Social Psychiatry.* – 1966. – Vol. 1, № 3. – P. 124-135.
181. Luna R. A. The Brain-Gut-Microbiome Axis: What Role Does It Play in Autism Spectrum Disorder? / R. A. Luna, T. C. Savidge, K. C. Williams // *Curr Dev Disord Rep.* – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 75-81.
182. Madra M. Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder / M. Madra, R. Ringel, K. G. Margolis // *Psychiatr Clin North Am.* – 2021. – Vol. 44, № 1. – P. 69-81.
183. Madra M. Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder / M. Madra, R. Ringel, K. G. Margolis // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* – 2020. – Vol. 29, № 3. – P. 501-513.
184. Margolis K. G. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood / K. G. Margolis, J. F. Cryan, E. A. Mayer // *Gastroenterology.* – 2021. – Vol. 160, № 5. – P. 1486-1501.
185. Martínez-González A. E. The Role of Gut Microbiota in Gastrointestinal Symptoms of Children with ASD / A. E. Martínez-González, P. Andreo-Martínez // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55, № 8. – P. 408.
186. Matthews J. S. Ratings of the Effectiveness of 13 Therapeutic Diets for Autism Spectrum Disorder: Results of a National Survey / J. S. Matthews, J. B. Adams // *J Pers Med.* – 2023. – Vol. 13, № 10. – P. 1448.

187. Mealtime behaviors associated with consumption of unfamiliar foods by young children with autism spectrum disorder / C. Odar Stough, M. L. Dreyer Gillette, M. C. Roberts [et al.] // *Appetite*. – 2015. – Vol. 95. – P. 324-333.
188. Mechanistic Insights Into the Cross-Feeding of *Ruminococcus gnavus* and *Ruminococcus bromii* on Host and Dietary Carbohydrates / E.H. Crost, G. Le Gall, J.A. Laverde-Gomez [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2558.
189. Medical Conditions in the First Years of Life Associated with Future Diagnosis of ASD in Children / S. E. Alexeeff, V. Yau, Y. Qian [et al.] // *J Autism Dev Disord*. – 2017. – Vol. 47, № 7. – P. 2067-2079.
190. Mendive Dubourdieu P. Understanding the link between gut microbiota, dietary intake, and nutritional status in children with autism and typical development / P. Mendive Dubourdieu, M. Guerendiain // *Front Nutr*. – 2023. – № 10. – P. 1202948.
191. Microbial signature in IgE-mediated food allergies / M. R. Goldberg, H. Mor, D. Magid Neriya [et al.] // *Genome Med*. – 2020. – Vol. 12. – article 92.
192. Microbiome-Gut-Mucosal-Immune-Brain Axis and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Novel Proposal of the Role of the Gut Microbiome in ASD Aetiology / A. De Sales-Millán, J. F. Aguirre-Garrido, R. M. González-Cervantes, J. A. Velázquez-Aragón // *Behav Sci (Basel)*. – 2023. – Vol. 13, № 7. – P. 548.
193. Microbiota and Autism: A Review on Oral and Gut Microbiome Analysis Through 16S rRNA Sequencing / F. Anaclerio, M. Minelli, I. Antonucci [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12, № 12. – P. 2686.
194. Microbiota from Alzheimer's patients induce deficits in cognition and hippocampal neurogenesis / S. Grabrucker, M. Marizzoni, E. Silajdžić [et al.] // *Brain*. – 2023. – Vol. 146, № 12. – P. 4916-4934.
195. Microbiota Gut-Brain Axis and Autism Spectrum Disorder: Mechanisms and Therapeutic Perspectives / A. Petropoulos, E. Stavropoulou, C. Tsigalou, E. Bezirtzoglou // *Nutrients*. – 2025. – Vol. 17, № 18. – P. 2984.
196. Microbiota-derived metabolites as drivers of gut-brain communication / H. Ahmed, Q. Leyrolle, V. Koistinen [et al.] // *Gut Microbes*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 2102878.

197. Microglia Modulate Neurodevelopment in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia / G. Fan, J. Ma, R. Ma [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 21, № 24. – P. 17297.
198. Microglial contribution to the pathology of neurodevelopmental disorders in humans / R. Matuleviciute, E. T. Akinluyi, T. A. O. Muntslag [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2023. – Vol. 146, № 5. – P. 663-683.
199. Mielcarz D. W. The gut microbiome in multiple sclerosis / D. W. Mielcarz, L. H. Kasper // *Curr Treat Options Neurol.* – 2015. – Vol. 17, № 4. – P. 344.
200. Moreno R. J. An Update on Microbial Interventions in Autism Spectrum Disorder with Gastrointestinal Symptoms / R. J. Moreno, P. Ashwood // *Int J Mol Sci.* – 2024. – № 23. – p. 13078.
201. Multi-level analysis of the gut-brain axis shows autism spectrum disorder-associated molecular and microbial profiles / J.T. Morton, D.M. Jin, R.H. Mills [et al.] // *Nat Neurosci.* – 2023. – Vol. 26, № 7. – P. 1208-1217.
202. Multi-omics analyses demonstrate the modulating role of gut microbiota on the associations of unbalanced dietary intake with gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder / H. Li, C. Liu, S. Huang [et al.] // *Gut Microbes.* – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. 2281350.
203. Nasiri H. Gut-brain-immune axis implications for mental health and disease / H. Nasiri, Z. Valedkarimi, M. Akbari // *Mol Cell Biochem.* – 2025. – Vol. 480, № 10. – P. 5243-5265.
204. Neuroinflammation in preterm babies and autism spectrum disorders / C. Bokobza, J. Van Steenwinckel, S. Mani [et al.] // *Pediatr Res.* – 2019. – Vol. 85, № 2. – P. 155-165.
205. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders / F. Strati, D. Cavalieri, D. Albanese [et al.] // *Microbiome.* – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 24.
206. Nutraceuticals in Psychiatric Disorders: A Systematic Review / P. Bozzatello, R. Novelli, C. Montemagni [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 9. – P. 4824.

207. Nutritional Factors and Therapeutic Interventions in Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review / C. A. Nogueira-de-Almeida, L. A. de Araújo, F. da V Ued [et al.] // *Children (Basel)*. – 2025. – Vol. 12, № 2. – P. 202.
208. Nutritional interventions for autism spectrum disorder / E. Karhu, R. Zukerman, R. S. Eshraghi [et al.] // *Nutr Rev*. – 2020. – Vol. 78, № 7. – P. 515-531.
209. Önal S. A Review of the Nutritional Approach and the Role of Dietary Components in Children with Autism Spectrum Disorders in Light of the Latest Scientific Research / S. Önal, M. Sachadyn-Król, M. A. Kostecka // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, № 23. – P. 4852.
210. Ontogenesis of the Gut Microbiota Composition in Healthy, Full-Term, Vaginally Born and Breast-Fed Infants over the First 3 Years of Life: A Quantitative Bird's-Eye View / R. Nagpal, H. Tsuji, T. Takahashi [et al.] // *Front Microbiol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 1388.
211. Oral sensitization to whey proteins induces age- and sex-dependent behavioral abnormality and neuroinflammatory responses in a mouse model of food allergy: a potential role of mast cells / D. L. Germundson, N. A. Smith, L. P. Vendsel [et al.] // *J Neuroinflammation*. – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 120.
212. Pan P. Y. The Association Between Somatic Health, Autism Spectrum Disorder, and Autistic Traits / P. Y. Pan, K. Tammimies, S. Bölte // *Behav Genet*. – 2020. – Vol. 50, № 4. – P. 233-246.
213. Papacoea R.I. A taxon-centered review of bacterial shifts in psychiatric disorders / R.I. Papacoea, A.M. Ciobanu // *Front Psychiatry*. – 2026. – Vol. 17. – P. 1702172.
214. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis / V. L. Nikolova, M. R. B. Smith, L. J. Hall [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2021. – Vol. 78, № 12. – P. 1343-1354.
215. Perturbations in gut microbiota in autism spectrum disorder: a systematic review / X. Tao, Z. Li, D. Wang [et al.] // *Front Neurosci*. – 2025. – Vol. 19. – P. 1448478.
216. Prematurity and genetic liability for autism spectrum disorder / Y. Zhang, A. Yahia, S. Sandin [et al.] // *Genome Med*. – 2025. – Vol. 17, № 1. – P. 108.

217. Prenatal environmental risk factors for autism spectrum disorder and their potential mechanisms / C. Love, L. Sominsky, M. O'Hely [et al.] // *Psychol Med.* – 2024. – Vol. 22, № 1. – P. 393.
218. Prenatal maternal infection promotes tissue-specific immunity and inflammation in offspring / A. I. Lim, T. McFadden, V. M. Link [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 2021. – Vol. 373, № 6558. – P. eabf3002.
219. Preterm birth and small for gestational age potentiate the association between maternal hypertensive pregnancy and childhood autism spectrum disorder / L. W. Wang, H. C. Lin, M. L. Tsai [et al.] // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 9606.
220. Prevalence and Early Identification of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 and 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 16 Sites, United States, 2022 / K. A. Shaw, S. Williams, M. E. Patrick [et al.] // *MMWR Surveill Summ.* – 2025. – Vol. 74, № 2. – P. 1-22.
221. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for patients with autism spectrum disorder: a meta-analysis and umbrella review / F. Rahim, K. Toguzbaeva, N. H. Qasim [et al.] // *Front Nutr.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1294089.
222. Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children / D. W. Kang, J. G. Park, Z. E. Ilhan [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. e68322.
223. Relationship between Infant Feeding and the Microbiome: Implications for Allergies and Food Intolerances / L. Herrera-Quintana, H. Vázquez-Lorente, D. Hinojosa-Nogueira, J. Plaza-Diaz // *Children (Basel).* – 2024. – Vol. 11, № 8. – P. 1030.
224. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2 / E. Bolyen, J. R. Rideout, M. R. Dillon [et al.] // *Nature biotechnology.* – 2019. – Vol. 37, № 8. – P. 852-857.
225. Resistant starch selectively depletes a putative pathobiont-enriched gut microbial module: evidence from multiple dietary fiber intervention cohorts / B. Dong, M. Ye, Z.Z. Xu [et al.] // *Frontiers in Nutrition.* – 2026. – Vol. 13. – P. 1845191.

226. Rethinking autism: the impact of maternal risk factors on autism development / J. Lu, Z. Wang, Y. Liang, P. Yao // *Am J Transl Res.* – 2022 – Vol. 14, № 2. – P. 1136-1145.
227. Revealing the gut microbiome mystery: A meta-analysis revealing differences between individuals with autism spectrum disorder and neurotypical children / C.J. Yang, H.L. Xiao, H. Zhu [et al.] // *BioScience Trends.* – 2024. – Vol. 18, № 3. – P. 233-249.
228. Role of gastrointestinal health in managing children with autism spectrum disorder / M. Al-Beltagi, N. K. Saeed, A. S. Bediwy [et al.] // *World J Clin Pediatr.* – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. 171-196.
229. Role of the Gut Microbiota in the Pathophysiology of Autism Spectrum Disorder: Clinical and Preclinical Evidence / L. Roussin, N. Prince, P. Perez-Pardo [et al.] // *Microorganisms.* – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 1369.
230. *Ruminococcus gnavus*: friend or foe for human health / E. H. Crost, E. Coletto, A. Bell, N. Juge // *FEMS Microbiol Rev.* – 2023. – Vol. 47, № 2. – P. fuad014.
231. Saurman V. Autism Spectrum Disorder as a Brain-Gut-Microbiome Axis Disorder / V. Saurman, K. G. Margolis, R. A. Luna // *Dig Dis Sci.* – 2020. – Vol. 65, № 3. – P. 818-828.
232. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism / R. H. Sandler, S. M. Finegold E. R. Bolte [et al.] // *J Child Neurol.* – 2000. – Vol. 15, № 7. – P. 429-435.
233. Soltysova M. Gut Microbiota Profiles in Children and Adolescents with Psychiatric Disorders / M. Soltysova, A. Tomova, D. Ostatnikova // *Microorganisms.* – 2022 – Vol. 10, № 10. – P. 2009.
234. Stratification of Gut Microbiota Profiling Based on Autism Neuropsychological Assessments / C. Marangelo, P. Vernocchi, F. Del Chierico [et al.] // *Microorganisms.* – 2024. – Vol. 12, № 10. – P. 2041.
235. Study of gut microbiota alterations in Alzheimer's dementia patients from Kazakhstan / A. Kaiyrlykyzy, S. Kozhakhmetov, D. Babenko [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 15115.

236. Suarez M.A. Food Choices of Children with Autism Spectrum Disorders / M.A. Suarez, K.M. Crinion // *International Journal of School Health*. – 2015. – Vol. 2, № 2. – P. 1-5.
237. Tan Y. Parent-reported prevalence of food allergies in children with autism spectrum disorder: National health interview survey, 2011-2015 / Y. Tan, S. Thomas, B. K. Lee // *Autism Res*. – 2019. – Vol. 12, № 5. – P. 802-805.
238. The butyrate-producing and spore-forming bacterial genus *Coprococcus* as a potential biomarker for neurological disorders / F. Notting, W. Pirovano, W. Sybesma [et al.] // *Gut Microbiome*. – 2023. – Vol. 4. – Art. e16.
239. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life / J. M. Rodríguez, K. Murphy, C. Stanton [et al.] // *Microb Ecol Health Dis*. – 2015. – Vol. 26. – P. 26050.
240. The Controversial Role of Human Gut Lachnospiraceae / M. Vacca, G. Celano, F. M. Calabrese [et al.] // *Microorganisms*. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 573.
241. The Effect of Short-Term Consumption of Lactic Acid Bacteria on the Gut Microbiota in Obese People / I. Burakova, Y. Smirnova, M. Gryaznova [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 16. – P. 3384.
242. The global prevalence of autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis / A. Issac, K. Halemani, A. Shetty [et al.] // *Osong Public Health Res Perspect*. – 2025. – Vol. 16, № 1. – P. 3-27.
243. The global prevalence of autism spectrum disorder: A three-level meta-analysis / O. I. Talantseva, R. S. Romanova, E. M. Shurdova [et al.] // *Front Psychiatry*. – 2023. – № 14. – P. 1071181.
244. The gut microbiota-brain axis in Alzheimer's disease model mice / N. Li, X. Peng, W. Xiong [et al.] // *Physiol Behav*. – 2026. – Vol. 304, № 1. – P. 115178.
245. The gut-microbiome in adult Attention-deficit/hyperactivity disorder – A Meta-analysis / B. Jakobi, P. Vlaming, D. Mulder [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2024. – Vol. 88. – P. 21-29.

246. The Gut Microbiome in the IgE-Mediated Food-Allergic Patient – A Narrative Review / N. Singh, E. Hosein, Y.V. Virkud [et al.] // *Nutrients*. – 2026. – Vol. 18, № 4. – P. 593.
247. The Gut Microbiota Metabolite Butyrate Modulates Acute Stress-Induced Ferroptosis in the Prefrontal Cortex via the Gut-Brain Axis / Z. Wang, X. Ma, W. Shi [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 4. – Art. 1698.
248. The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder / A. Alharthi, S. Alhazmi, N. Alburae, A. Bahieldin // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 1363.
249. The human microbiome project / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. Hamady [et al.] // *Nature*. – 2007. – Vol. 449, № 7164. – P. 804-810.
250. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies / S. P. Wiertsema, J. van Bergenhenegouwen, J. Garssen, L. M. J. Knippels // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 886.
251. The long-term stability of the human gut microbiota / J. J. Faith, J. L. Guruge, M. Charbonneau [et al.] // *Science*. – 2013. – Vol. 341, № 6141 – P. 1237439.
252. The Microecological-Immune Axis in Pediatric Allergic Diseases: Imbalance Mechanisms and Regulatory Interventions / Z. Jiang, J. Zhu, Z. Shen [et al.] // *Nutrients*. – 2025. – Vol. 17, № 18. – P. 2925.
253. The overlooked evolutionary dynamics of 16S rRNA revises its role as the «gold standard» for bacterial species identification / O. Bartoš, M. Chmel, R. Dobiáš [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – P. 9067.
254. The role of gut microbiota in modulating brain structure and psychiatric disorders: A Mendelian randomization study / Z. Ye, Y. Gao, J. Yuan [et al.] // *Neuroimage*. – 2025. – Vol. 315. – P. 121292.
255. The role of gut microbiota in shaping the relapse-remitting and chronic-progressive forms of multiple sclerosis in mouse models / K. A. O. Gandy, J. Zhang, P. Nagarkatti, M. Nagarkatti // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 6923.

256. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study / S.Y. Shaaban, Y.G. El Gendy, N.S. Mehanna [et al.] // *Nutr Neurosci.* – 2018. – Vol. 21, № 9. – P. 676-681.
257. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders / J. S. Generoso, V. V. Giridharan, J. Lee [et al.] // *Braz J Psychiatry.* – 2021. – Vol. 43, № 3. – P. 293-305.
258. The Sensory Profiles, Eating Behaviors, and Quality of Life of Children with Autism Spectrum Disorder and Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder / R. Calisan Kinter, B. Ozbaran, I. Inal Kaleli [et al.] // *Psychiatr Q.* – 2024. – Vol. 95, № 1. – P. 85-106.
259. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools / C. Quast, E. Pruesse, P. Yilmaz [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2013. – Vol. 41, № D1. – P. D590-D596.
260. Unveiling roles of beneficial gut bacteria and optimal diets for health / S. Kumar, R. Mukherjee, P. Gaur [et al.] // *Front Microbiol.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1527755.
261. Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics / E. Grossi, S. Melli, D. Dunca, V. Terruzzi // *SAGE Open Med Case Rep.* – 2016. – № 4. – P. 2050313X16666231.
262. Valenzuela-Zamora A. F. Food selectivity and its implications associated with gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorders / A. F. Valenzuela-Zamora, D. G. Ramírez-Valenzuela, A. Ramos-Jiménez // *Nutrients.* – 2022. – № 14. – P. 2660.
263. Wayne M. M. Y. Genetics and epigenetics of autism: A Review / M. M. Y. Wayne, H. Y. Cheng // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – Vol. 72, № 4. – P. 228-244.
264. Wing L. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification / L Wing, J. Gould // *J Autism Dev Disord.* – 1979. – Vol. 9, № 1. – P. 11-29.
265. Zhang P. Influence of Foods and Nutrition on the Gut Microbiome and Implications for Intestinal Health / P. Zhang // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 17. – P. 9588.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Схема исследования.....	33
Таблица 1 – Распределение детей с РАС в зависимости от возраста.....	34
Таблица 2 – Осложнения беременности и родов у матерей детей с РАС...	35
Таблица 3 – Особенности неонатального анамнеза у детей группы РАС1 и контрольной группы.....	36
Таблица 4 – Показатели пищевого поведения в группах РАС1 и контрольной группы	37
Таблица 5 – Параметры НПП у пациентов с РАС.....	39
Таблица 6 – Сопутствующая соматическая патология у детей с РАС.....	40
Рисунок 2 – Различия в альфа-разнообразии и относительной численности таксонов микробиоты кишечника в группах РАС1, РАС2, контрольной группы	48
Таблица 7 – Статистически значимые различия в микробиоте кишечника при сравнении парных групп РАС1, РАС2 на фоне коррекции.....	49
Таблица 8 – Динамика относительной численности <i>Monoglobus</i> в возрастных подгруппах детей с РАС.....	50
Рисунок 3 – Тип вскармливания на первом году жизни в группах РАС и контрольной группы.....	51
Рисунок 4 – Альфа-разнообразие и относительная численность таксонов микробиоты кишечника в группах РАС1 и контрольной группы в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни.....	52
Таблица 9 – Анализ избирательности питания в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни среди детей с РАС.....	53
Рисунок 5 – Альфа-разнообразие и относительная численность таксонов микробиоты кишечника в группах РАС1 на избирательном, не избирательном питании и контрольной группой	53
Рисунок 6 – Характер питания детей с РАС на момент вступления в	

исследование.....	55
Таблица 10 - Статистически значимые различия в микробиоте кишечника в группе РАС1, находящихся на диете и без нее.....	55
Таблица 11 - Статистически значимые различия в микробиоте кишечника в группах РАС2 на различных типах диеты в сочетании с синбиотиком.....	56
Таблица 12 - Статистически значимые различия в микробиоте кишечника при парных сравнениях групп РАС на ротационной диете и синбиотике.....	57
Таблица 13 - Различия в концентрации фекального кальпротектина и фекального зонулина в группах РАС1, РАС2, контрольной группы.....	58
Таблица 14 - Различия в уровнях фекального кальпротектина и фекального зонулина в парных группах сравнения среди детей с РАС на фоне коррекции	58
Таблица 15 - Различия в уровнях маркеров кишечной проницаемости и кишечного воспаления в группе РАС1 на элиминационной диете и без нее	59
Таблица 16 - Различия в уровнях маркеров кишечной проницаемости и кишечного воспаления в группе РАС2 в зависимости от назначенной диеты.....	59
Таблица 17 - Различия в уровнях маркеров кишечной проницаемости и кишечного воспаления при парных сравнениях групп РАС на ротационной диете	60
Таблица 18 - Сравнение альфа-разнообразия и относительной численности таксонов микробиоты кишечника у детей с РАС в зависимости от наличия сопутствующей патологии ЖКТ.....	61
Таблица 19 - Оценка показателей альфа- разнообразия микробиоты кишечника и относительной ее численности в зависимости от наличия зрительного контакта в группе РАС1.....	64

Таблица 20 – Оценка показателей альфа – разнообразия микробиоты кишечника и относительной ее численности в зависимости от выраженности речевых нарушений в группе РАС1.....	65
Таблица 21 – Оценка показателей альфа- разнообразия микробиоты и относительной ее численности в зависимости от сформированности навыков самообслуживания в группе РАС1.....	67
Таблица 22 – Оценка показателей альфа-разнообразия микробиоты кишечника и относительной ее численности в зависимости от способа обращения ко взрослому в группе РАС1.....	68
Таблица 23 – Оценка показателей НПР в парных группах пациентов с РАС на разных этапах исследования.....	69
Таблица 24 – Сравнение показателей альфа-разнообразия и относительной численности микробиоты среди детей с РАС с положительной динамикой по НПР.....	70
Таблица 25 – Уровни фекального кальпротектина в группах РАС с различными показателями НПР.....	71
Таблица 26 – Уровни фекального зонулина в группах РАС с различными показателями НПР.....	72
Таблица 27 – Уровни фекального кальпротектина и фекального зонулина при парных сравнениях групп РАС с улучшением НПР.....	73
Таблица 28 – Анализ связи улучшения показателей НПР в зависимости от диеты в группе РАС2.....	74
Рисунок 7 – Статистически значимые различия IgE к пищевым аллергенам в группе РАС1, контрольной группы.....	75
Рисунок 8 – Корреляционный анализ IgE общего и IgE к пищевым аллергенам и основных таксонов микробиоты кишечника в группе РАС1	77

Приложение 1 – Анкета для опроса родителей по имеющимся симптомам расстройства желудочно-кишечного тракта у их детей

1. Был ли когда-нибудь Вашему ребенку поставлен диагноз, связанный с нарушением работы желудочно-кишечного тракта?

- Да
- Нет

2. Если Вы ответили «Да» на предыдущий вопрос, пожалуйста, напишите какое нарушение работы желудочно-кишечного тракта было диагностировано.

3. Может ли Ваш ребенок обозначить (вербально или с помощью альтернативных систем коммуникации) наличие боли и ее локализацию?

- Да
- Нет
- Я не знаю

4. Как часто за последние 2 месяца Ваш ребенок испытывал боль/дискомфорт в животе?

- Никогда*
- Редко (25% времени)
- Иногда (50% времени)
- Часто (75% времени)
- Всегда
- Я не знаю

** Если в вопросе №4 Вы отвечаете «Никогда» или «Я не знаю» можете переходить сразу к вопросу №11.*

5. Когда Ваш ребенок испытывал боль/дискомфорт в животе, как долго это продолжалось?

- Меньше часа
- От 1 до 2 часов
- От 3 до 4 часов
- Большую часть дня
- Все время
- Я не знаю

6. Как долго Ваш ребенок испытывает периодическую боль/дискомфорт в животе?

- Месяц или меньше месяца
- 2 месяца
- 3 месяца
- От 4 до 11 месяцев
- 1 год и больше
- Я не знаю

7. Уменьшалось ли чувство боли или дискомфорта после того, как Ваш ребенок покакал?

- Никогда
- Редко (25% времени)
- Иногда (50% времени)
- Часто (75% времени)
- Всегда

8. Был ли кал Вашего ребенка мягче/более мягким или водянистым, чем обычно?

- Никогда
- Редко (25% времени)
- Иногда (50% времени)
- Часто (75% времени)
- Всегда

9. Был ли кал вашего ребенка тверже или гуще, чем обычно?

- Никогда

- Редко (25% времени)
- Иногда (50% времени)
- Часто (75% времени)
- Всегда

10. Были ли у вашего ребенка во время эпизода интенсивной боли в животе какие-либо нижеперечисленные симптомы (выберите только те, что присутствовали)?

- Отсутствие аппетита
- Ощущение тошноты
- Рвота
- Бледная кожа
- Головная боль
- Я не знаю

11. Как часто за последние 2 месяца Ваш ребенок испытывал усиленное газообразование и/или вздутие живота?

- Никогда
- Редко (25% времени)
- Иногда (50% времени)
- Часто (75% времени)
- Всегда
- Я не знаю

12. Как часто за последние 2 месяца Ваш ребенок обычно какал?

- 2 раза в неделю или реже
- от 3 до 6 раз за 1 неделю
- 1 раз в день
- от 2 до 3 раз в день
- Более 3 раз в день
- Я не знаю

13. Каким чаще всего был кал Вашего ребенка за последние 2 месяца?

- Очень твердый
- Жесткий
- Не слишком жесткий и не слишком мягкий
- Очень мягкий или кашеобразный
- Водянистый
- Это зависит от обстоятельств (его/ее кал не всегда одинаков)
- Я не знаю

14. Если стул вашего ребенка обычно был твердым, как долго он был твердым?

- Менее 1 месяца
- 1 месяц
- 2 месяца
- 3 и более месяцев

15. За последние 2 месяца было ли больно Вашему ребенку, когда он какал?

- Нет
- Да
- Я не знаю

16. Приходилось ли вашему ребенку напрягаться (сильно тужиться), чтобы покакать?

- Никогда
- Редко (25% времени)
- Иногда (50% времени)
- Часто (75% времени)
- Всегда

17. Наблюдали ли Вы слизь в кале ребенка?

- Никогда

- Редко (25% времени)
- Иногда (50% времени)
- Часто (75% времени)
- Всегда

18. Наблюдали ли Вы кровь в кале ребенка?

- Никогда
- Редко (25% времени)
- Иногда (50% времени)
- Часто (75% времени)
- Всегда

19. Некоторые дети задерживают дефекацию, даже когда есть доступный туалет. Они могут сделать это, напрягая свое тело или скрещивая ноги. За последние 2 месяца, находясь дома, как часто Ваш ребенок пытался удерживать кал, т.е. сдерживал свои позывы к дефекации?

- Никогда
- От 1 до 3 раз в месяц
- Раз в неделю
- Несколько раз в неделю
- Каждый день

20. Как часто за последние 2 месяца нижнее белье Вашего ребенка пачкалось калом?

- Никогда*
- Менее 1 раза в месяц
- От 1 до 3 раз в месяц
- Раз в неделю
- Несколько раз в неделю
- Каждый день

* Если в вопросе №20 Вы отвечаете «Никогда» можете переходить сразу к вопросу №22.

21. Как давно Ваш ребенок начал пачкать калом нижнее белье?

- 1 месяц или меньше
- 2 месяца
- 3 месяца
- от 4 до 11 месяцев
- 1 год и более

22. ЗА ПОСЛЕДНИЙ ГОД сколько раз у вашего ребенка была рвота снова и снова без остановки в течение 2 часов или дольше?

- Никогда*
- 1 раз
- 2 раза
- 3 раза
- 4 и более раз

* Если в вопросе №22 Вы отвечаете «Никогда» можете переходить сразу к вопросу №27.

23. Как долго у Вашего ребенка были повторные эпизоды рвоты?

- 1 месяц или меньше
- 2 месяца
- 3 месяца
- от 4 до 11 месяцев
- 1 год и более

24. Ваш ребенок обычно чувствовал тошноту, когда у него/нее была рвота?

- Нет
- Да

25. Было ли у вашего ребенка хорошее самочувствие в течение нескольких недель или дольше между эпизодами рвоты?

- Нет

- Да

26. Наблюдали ли Вы примеси крови в рвотных массах ребенка?

- Никогда

- Редко (25% времени)

- Иногда (50% времени)

- Часто (75% времени)

- Всегда

27. Отмечали ли Вы затрудненное глотание у Вашего ребенка во время приема пищи?

- Никогда

- Редко (25% времени)

- Иногда (50% времени)

- Часто (75% времени)

- Всегда

28. Есть ли у Вашего ребенка пищевая аллергия?

- Да

- Нет

- Я не знаю

29. Если Вы ответили «Да» на предыдущий вопрос, пожалуйста, напишите на какие компоненты/продукты питания выявлена аллергия и как она проявляется.

30. Имеет ли питание Вашего ребенка какие-либо диетические ограничения?

- Да

- Нет

31. Если Вы ответили «Да» на предыдущий вопрос, пожалуйста, напишите с чем связано назначение диеты/ограничение в питании.

32. Отмечаете ли Вы пищевую избирательность у ребенка (отказ от употребления в пищу определенных продуктов)?

- Да

- Нет

- Я не знаю

33. Если Вы ответили «Да» на предыдущий вопрос, пожалуйста, напишите, как проявляется у ребенка пищевая избирательность.

34. Есть ли у Вашего ребенка расстройство пищевого поведения в виде поедания несъедобных предметов неорганического происхождения (пикацизм)?

- Да

- Нет

- Я не знаю

35. Если Вы ответили «Да» на предыдущий вопрос, пожалуйста, напишите, как проявляется у ребенка расстройство пищевого поведения.

36. Принимал ли Ваш ребенок за последний месяц лекарственные препараты?

- Да

- Нет

37. Если Вы ответили «Да» на предыдущий вопрос, пожалуйста, напишите какие лекарственные препараты и как долго они принимались.

38. Принимал ли Ваш ребенок за последний месяц БАДы (биологически активные добавки)?

- Да

- Нет

39. Если Вы ответили «Да» на предыдущий вопрос, пожалуйста, напишите какие БАДы и как долго принимались.

Приложение 2 – Анкета по питанию ребенка

Продукт	Объем / количество на прием: <100 мл или г 100 мл или г 200 мл или г 300 мл или г 400 мл или г 500 мл или г или шт)	Ежедневно	2-3 раза в неделю	1 раз в неделю	1 раз в месяц	Не употребляет (сколько по времени: <3 мес, 3-5 мес, 6-11 мес, >1 года)
Молоко и молочные продукты						
Молоко						
Кисломолочные напитки (кефир, ряженка, питьевой йогурт)						
Творог						
Йогурт густой						
Сливочное масло						
Сыр						
Заменители молока и молочных продуктов						
Кокосовое молоко						
Миндальное молоко						
Соевое молоко						
Рисовое молоко						
Другое молоко (указать)						
Масла						
Подсолнечное масло						
Кокосовое масло						
Оливковое масло						
Другое масло (указать)						
Мясо / рыба / птица						
Говядина						
Свинина						
Баранина						
Курица						

Продукт	Объем / количество: <100 мл или г 100 мл или г 200 мл или г 300 мл или г 400 мл или г 500 мл или г или шт)	Ежедневн о	2-3 раза в неделю	1 раз в неделю	1 раз в месяц	Не употребляет (сколько по времени: <3 мес, 3-5 мес, 6-11 мес, >1 года)
Кролик						
Индейка						
Конина						
Др. (указать)						
Красная рыба						
Белая рыба						
Яйца куриные						
Яйца перепелиные						
Хлебобулочные изделия / Мучные изделия						
Хлеб ржаной						
Хлеб белый						
Хлеб серый						
Батон						
Печенье / сдоба						
Пироги						
Макароны						
Безглютеновые мучные изделия						
Фрукты						
Яблоки						
Бананы						
Груши						
Гранат						
Другое (указать)						
Сухофрукты (указать)						
Фруктовые соки						
Овощи						
Капуста белокочанная						
Цветная капуста						
Брокколи						

кабачок						
Продукт	Объем / количество: <100 мл или г 100 мл или г 200 мл или г 300 мл или г 400 мл или г 500 мл или г или шт)	Ежедневн о	2-3 раза в неделю	1 раз в неделю	1 раз в месяц	Не употребляет (сколько по времени: <3 мес, 3-5 мес, 6-11 мес, >1 года)
морковь						
тыква						
картофель						
томаты						
огурцы						
зелень						
Другое (указать)						
Орехи (указать)						
Кунжут						
Каша						
Гречневая						
Рисовая						
Перловая						
Ячневая						
Пшеница						
Кукурузная						
Мультизерновая						
Другое (указать)						
Фастфуд, снеки						
Картофель фри, гамбургеры и т.п.						
Чипсы						
Сухарики (не домашние)						
Другое (указать)						
Напитки						
Газировки						
Пакетированные соки						

Др. (указать)						
Продукт	Объем / количество: <100 мл или г 100 мл или г 200 мл или г 300 мл или г 400 мл или г 500 мл или г или шт)	Ежедневн о	2-3 раза в неделю	1 раз в неделю	1 раз в месяц	Не употребляет (сколько по времени: <3 мес, 3-5 мес, 6-11 мес, >1 года)
Сладкое						
Конфеты, шоколад и т.п.						
Мороженое						
Сладости БЕЗ сахара (указать)						

ЕСЛИ НЕТ ВЕСОВ



200 мл

1 стакан — 240 мл
 3/4 стакана — 180 мл
 2/3 стакана — 160 мл
 1/2 стакана — 120 мл
 1/3 стакана — 80 мл

Вода — 200 г
 Гречка — 165 г
 Рис — 180 г
 Манка — 160 г
 Мука — 130 г
 Сахар — 180 г
 Масло — 190 г



1 ст. л. — 15 мл
 1 ч. л. — 5 мл
 1 ст. л. — 3 ч. л.
 1 ст. — 16 ст. л.
 1 л — 4 ст. + 2 ст. л.

СТОЛОВАЯ ЛОЖКА

Желатин — 10 г
 Сода — 8,5 г
 Сливки — 14 г
 Растительное масло — 17 г
 Кефир — 18 г
 Томатная паста — 24 г
 Мёд — 30 г
 Соль — 30 г
 Сахар — 25 г

Приложение 3 – Опросник по оценке динамики состояния детей с РАС

№	Параметр	да	скорее да	без изменений	скорее нет	нет
1	Внимание и обучаемость (ребенок после рекомендаций педиатра стал дольше сосредоточен, лучше выполняет инструкции, участвует в занятиях)	☐	☐	☐	☐	☐
2	Коммуникация (ребенок на фоне педиатрического сопровождения стал активнее контактировать со сверстниками и воспитателем, использовать речь, использовать указательный жест)	☐	☐	☐	☐	☐
3	Агрессия, аутоагрессия и эмоциональная регуляция (стал реже драться, кусаться, бить себя, устраивать истерики)	☐	☐	☐	☐	☐
4	Гибкость поведения и снижение стереотипий (стал легче переключаться между занятиями, стал более "обучаемым", меньше проявлял стереотипии)	☐	☐	☐	☐	☐
6	Питание в детском саду (ребенка стало легче накормить, он стал спокойнее есть, пробует новые блюда)	☐	☐	☐	☐	☐

Приложение 4 – Характеристика основных таксонов кишечной микробиоты, выявленных у детей с РАС

Группа	Таксон	Основная характеристика / предполагаемая роль
Обладающие провоспалительным потенциалом и ассоциированные с дисбиозом	<i>Prevotella</i>	Ассоциирован с кишечным воспалением, ЖКТ-симптомами, РАС [27, 201]
	<i>Sarcina</i>	Связан с воспалительными изменениями ЖКТ [88, 125]
	Ruminococcus gnavus group	Провоспалительный потенциал (поддержание кишечного воспаления), нарушения углеводного и липидного обмена [188, 225, 230]
	<i>Terrisporobacter</i>	Ассоциирован с провоспалительными реакциями [234]
	RF39	Связан с тяжелыми аутоиммунными заболеваниями, возможный маркер дисбиоза [255]
	<i>Streptococcus</i>	Связан с кишечным воспалением, повышенной проницаемостью и симптомами РАС [179]
	<i>Dorea</i>	Повышен при РАС, по некоторым данным ингибирует всасывание КЦЖК в печени [92, 215]
	<i>Erysipelatoclostridium</i>	Ассоциирован с неблагоприятными психоневрологическими состояниями [8]
	<i>Monoglobus</i>	Ассоциирован с повышением кишечной проницаемости и системным воспалением [116]
Таксоны с возможным участием в патогенезе РАС	<i>Methanobrevibacter</i>	Связан с аутистикоподобным поведением на животных моделях, психическими заболеваниями [213, 229]
	<i>Sutterella</i>	Часто ассоциируется с РАС, роль остается неоднозначной [105]
	<i>Eggerthella</i>	Ассоциирован с тревожностью и более тяжелым течением РАС [151, 214]
Обладающие КЦЖК-продуцирующими свойствами	<i>Roseburia</i>	Один из ключевых продуцентов бутирата [190, 240]
	Eubacterium xylanophilum group	Бутират-продуцент, поддерживает кишечный гомеостаз [101, 245]
	Eubacterium ventriosum group	Обладает бутират-продуцирующим свойством [101]
	<i>Blautia</i>	Продуцент КЦЖК, участвует в поддержании кишечного гомеостаза [94]
	<i>Anaerostipes</i>	Бутират-продуцент, ассоциирован со снижением тревожности [167]
	<i>Butyricicoccus</i>	Обладает бутират-продуцирующим свойством [84, 158]
	<i>Butyricimonas</i>	Обладает бутират-продуцирующим свойством [247]
	Clostridia UCG-014	Потенциальный продуцент КЦЖК [118]

	Clostridium sensu stricto 1	Потенциальный продуцент КЦЖК [194]
	UCG-005	Ассоциирован с защитными свойствами, потенциальный продуцент КЦЖК (относится к семейству Oscillospiraceae) [114, 177]
	UCG-003	Потенциальный продуцент КЦЖК (относится к семейству Oscillospiraceae) [177]
	NK4A214 group	Обладает бутират-продуцирующим свойством [241]
	Lachnospiraceae ND3007 group	Представитель семейства Lachnospiraceae, связанного с продукцией КЦЖК, снижен при психических расстройствах [91, 138, 241]
	Lachnospiraceae UCG-001	Представитель семейства Lachnospiraceae, связанного с продукцией КЦЖК, приверженностью к диете [123, 138]
	Lachnospiraceae UCG-010	Потенциальный продуцент КЦЖК [138, 240]
	Lachnospiraceae NK4A136 group	Потенциальный продуцент КЦЖК [138, 240]
	CAG-56	Представитель Lachnospiraceae, связанный с продукцией КЦЖК [138]
	Family XIII AD3011 group	Ассоциирован со снижением кишечной проницаемости [172]
	Erysipelotrichaceae UCG-003	Рассматривается как компонент здоровой микробиоты кишечника [162, 235]
Потенциально протективные и ассоциированные с лучшими параметрами НПР	<i>Odoribacter</i>	Связан с объемом гиппокампа, когнитивными функциями и продукцией КЦЖК [152]
	<i>Alistipes</i>	Ассоциирован с лучшими когнитивными функциями [126, 159, 205]
	<i>Barnesiella</i>	Связан с благоприятными когнитивными показателями [69, 205, 254]
	<i>Coprobacter</i>	Потенциально протективный таксон [172]
	<i>Coprococcus</i>	Связан с лучшими неврологическими исходами [214, 238]
	<i>Slackia</i>	Ассоциирован с более благоприятными когнитивными характеристиками [64]
Неоднозначные в интерпретации	<i>Ruminococcus</i>	Часто повышен при РАС и ЖКТ-симптомах, роль неоднозначна [74, 165]
	<i>Dialister</i>	Данные противоречивы, роль при РАС неясна [93, 215]