

СВЯЗЬ МЕЖДУ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТОЙ И РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Канашикова Т.А., Кирильчик Е.Ю., Рамненко О.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Минск, Беларусь

microbiol@bsmu.by

Публикация посвящена изучению отличительных особенностей микробного состава кишечника у пациентов с нарушениями нейроразвития, характеристике бактерий, ассоциированных с патогенезом расстройств аутистического спектра (РАС). Понимание молекулярных механизмов развития РАС имеет важное значение для поиска новых эффективных терапевтических стратегий и определения однозначных биомаркеров в ранней диагностике психических расстройств.

Ключевые слова: *микробиота; расстройства аутистического спектра.*

THE RELATIONSHIP BETWEEN INTESTINAL MICROBIOTA AND AUTISM SPECTRUM DISORDER

Kanashkova T.A., Kirilchik E.U., Ramnenok O.A.

Belarusian State Medical University

Minsk, Belarus

The publication is devoted to the study of the distinctive features of the intestinal microbial composition in patients with neurodevelopmental disorders, the characteristics of bacteria associated with the pathogenesis of autism spectrum disorders (ASD). Understanding the molecular mechanisms of ASD development is essential for finding new effective therapeutic strategies and identifying unambiguous biomarkers in the early diagnosis of mental disorders.

Key words: *microbiota; autism spectrum disorders.*

Микробиота кишечника человека представляет собой совокупность различных микроорганизмов общей численностью почти 100 триллионов, колонизирующих, большей частью, дистальные отделы желудочно-кишечного тракта. Фокус внимания современных исследователей сосредоточен на понимании механизмов двунаправленной нейрогуморальной коммуникационной системы, называемой осью «мозг-кишечник-микробиом», осуществляющей взаимосвязь между желудочно-кишечным трактом и головным мозгом. К настоящему времени доказано, что психо-эмоциональные факторы способны изменять перистальтику и целостность эпителия кишечника, секрецию муцина, а также продукцию цитокинов клетками иммунной системы слизистых оболочек [4, 15]. Модуляция среды обитания резидентных бактерий влечет за собой количественные и качественные изменения микробного пейзажа. Современные данные свидетельствуют о явной корреляции между дисбактериозом и такими состояниями, как ожирение, аллергия, аутоиммунные заболевания, а также психические расстройства [3, 8, 18].

Расстройства аутистического спектра (РАС) – группа гетерогенных нарушений нейроразвития, включающая в себя различные нозологические дефиниции, характеризующиеся дефицитом способности инициировать и

поддерживать социальное взаимодействие, а также моторной стереотипией и отсутствием адаптации к изменениям. За последние 50 лет распространенность РАС возросла более чем в 35 раз [12], что подчеркивает важность изучения этиопатогенеза данного вида нарушений.

В начале 1990-х годов считалось, что РАС на 90% обусловлены генетическими факторами, однако более поздние исследования оценивают генетическую обусловленность только в 50% [2, 17]. После выдвижения гипотезы о связи микробиоты с РАС были проведены многочисленные исследования, сосредоточенные на определении отличительных особенностей микробиоты у пациентов с нарушениями нейроразвития, идентифицированы виды бактерий, ассоциированные с патогенезом РАС.

В последнее время общий фокус изучения этой проблемы направлен на выяснение молекулярных механизмов, лежащих в основе оси «микробиота-кишечник-мозг», роли иммунной системы и микробных метаболитов [9, 13]. Ключевыми участниками этиопатогенеза неврологических расстройств, в том числе РАС, считаются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), вырабатываемые бактериями толстой кишки в «процессе ферментации пищевых волокон и оказывающие стимулирующее влияние на цитокин-продуцирующую функцию лимфоцитов [1, 19]. Показано также, что продукция кишечными бактериями различных нейротрансмиттеров (серотонин, дофамин, ГАМК и др.) приводит к последующей передаче импульсов в центральную нервную систему, в основном через блуждающий нерв [4, 15].

Существенны корреляции особенностей динамики колонизации желудочно-кишечного тракта и структурных характеристик микробиоты. У новорожденных наблюдается нестабильная и высокодинамичная кишечная микробиота с ограниченным видовым разнообразием и преобладанием представителей типа *Proteobacteria* [10]. Первыми «колонизаторами» кишечника здоровых новорожденных являются энтеробактерии, стафилококки и стрептококки, создающие условия для строгих анаэробов родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Clostridium* [5, 6]. Интересно, что состав микробиоты стабилизируется примерно в возрасте 2–3 лет, в то же время происходит и активное увеличение объема мозга, а возраст от трех месяцев до двух лет считается временем интенсивного образования новых синаптических связей. Таким образом, критическое время для создания здорового микробного состава совпадает с периодом интенсивного нейроразвития.

Бактероиды (роды *Bacteroides*, *Prevotella*), фирмикуты (*Lactobacillus*, *Clostridium*, *Ruminococcus*), протеобактерии (*Enterobacter*) и актинобактерии (*Bifidobacterium*) – основные составляющие микробиоты кишечника взрослого организма, при этом бактериоиды и фирмикуты составляют более 90% кишечной микрофлоры. Показано, что у пациентов с РАС отмечается увеличение доли бактерий типа *Firmicutes* в соотношении *Bacteroides/Firmicutes* в сравнении со здоровым контролем. Это представляется важным, поскольку бактериоиды продуцируют КЖК, метаболиты которых, включая пропионовую кислоту, оказывают позитивное влияние на ЦНС, модулируя ось «кишечник-мозг», поэтому снижение продукции КЖК приводит к замедлению нейроразвития [7].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что дети, не страдающие аутизмом, имеют значительно более высокую численность представителей рода *Coprococcus* и семейства *Prevotellaceae* по сравнению с образцами фекалий аутистов [11]. Следует отметить, что *Prevotella spp.* – это комменсальные кишечные микробы, разлагающие полисахариды растений и участвующие в синтезе витамина В1. Следовательно, меньшее количество *Prevotella spp.* может привести к дефициту витамина В1. Кроме того, у аутичных детей обнаруживается меньшее количество вейллонелл и некоторые различия видового состава рода *Sutterella* [9]. Получены доказательства развития РАС на фоне дисбиоза в результате применения антибиотиков у маленьких детей [16].

Кишечная микрофлора детей с аутизмом характеризуется снижением видового разнообразия бактерий [19] и значительным повышением количества *Akkermansia muciniphila*, *Anaerofilum spp.*, *Barnesiella spp.*, *Clostridium spp.*, *Dorea spp.*, *Faecalibacterium spp.* (особенно *Faecalibacterium prausnitzii*), *Preprivitibacterium spp.*, а также *Preprivoteremini spp.*, *Excrevoteremina spp.*, *Excrevoteremini spp.*, *Parasutvoteremini spp.*, *Parasutvotereominis spp.* [4]. Увеличение численности популяций отмечено в отношении *Aeromonas spp.*, *Odirobacter splanchnicus*, *Parabacteroides spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Pseudomonas spp.* и *Turicibacter sanguinis* [4, 11]. В исследованиях имеются данные об уменьшении количества *Escherichia coli* и представителей родов *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Oscillospira*, *Sporobacter*, *Streptococcus* и *Subdoligranulum* у детей с расстройствами аутистического спектра [11].

Таким образом, данные современных исследований подтверждают связь между расстройствами аутистического спектра и микробным составом кишечника. Однако предстоит еще однозначно определить: является ли дисбактериоз причиной нарушений поведения, или РАС вызывает изменения в популяциях бактерий. Проблемы, с которыми сталкиваются при изучении изменений качественного и количественного состава микробиоты, определяются большой вариантностью нормы, зависящей от возраста, места проживания и диеты.

Понимание механизмов этой связи особенно важно для поиска новых вариантов терапии. Изменение микробного состава путем введения пробиотиков и переноса фекальной микробиоты – многообещающий способ лечения расстройств аутистического спектра. Дальнейшее изучение взаимодействий в направлении «микробиота-кишечник-мозг» необходимо для определения однозначных биомаркеров в ранней диагностике психических расстройств и поиска эффективных терапевтических стратегий.

Список литературы

1. Adams, J.B. Gastrointestinal Flora and Gastrointestinal Status in Children with Autism--Comparisons to Typical Children and Correlation with Autism Severity / J.B. Adams, L.J. Johansen, L.D. Powell, D. Quig, R.A. Rubin // BMC Gastroenterol. – 2011. –Vol.11. – P. 22.

2. Bölte, S. The Contribution of Environmental Exposure to the Etiology of Autism Spectrum Disorder / S. Bölte, S. Girdler, P.B. Marschik // *Cell. Mol. Life Sci. CMLS.* – 2019. –Vol. 376. – P.1275–1297.
3. Dalile, B. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Microbiota-Gut-Brain Communication / B. Dalile, Y.P. Silva, A. Bernardi, R.L. Frozza // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. –Vol.16. – P. 461–478.
4. De Angelis, M. Fecal Microbiota and Metabolome of Children with Autism and Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified / M. De Angelis, M. Piccolo, S. Siragusa, A. De Giacomo, D. I. Serrazzanetti, M.E. Guerzoni, M. Gobetti, R. Francavilla// *PLoS ONE.* – 2013. –Vol. 8(10), e76993.
5. Dinan, T.G. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior / T.G. Dinan, R.M. Stilling, C. Stanton, F. J. Cryan // *J. Psychiatr. Res.* – 2015. –Vol. 63. – P. 1–9.
6. Dinan, T.G. Potential Etiologic Factors of Microbiome Disruption in Autism / T.G. Dinan, T. Buie // *Clin. Ther.* – 2015. –Vol. 37. – P. 976–983.
7. Finegold, S.M. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children / S.M. Finegold, S. E. Dowd, V. Gontcharova, C. Liu, K. E. Henley, R. D. Wolcott, E. Youn, P. H. Summanen, D. Granpeesheh, D. Dixon, M. Liu, D.R. Molitoris, J. A. Green // *Anaerobe.* – 2010. –Vol. 16. – P. 444–453.
8. Fond, G. The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review / G. Fond, W. Boukouaci, G. Chevalier, A. Regnault, G. Eberl, N. Hamdani, F. Dickerson, A. Macgregor, L. Boyer, A. Dargel, J. Oliveira, R. Tamouza, M. Leboyer // *Pathol Biol (Paris).* – 2015. –Vol. 63. – P. 35-42.
9. Holzer, P. Visceral inflammation and immune activation stress the brain / P. Holzer, A. Farzi, A.M. Hassan, G. Zenz, A. Jačan, F. Reichmann // *Front Immunol.* – 2017. –Vol. 8. – P. 1613.
10. Jiménez, E. If meconium from healthy newborns actually sterile? / E. Jiménez // *Res. Microbiol.* – 2008. –Vol.159. – P. 187–193.
11. Kang, D.W. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children / D.W. Kang, J.G. Park, Z.E. Ilhan, G. Wallstrom, J. Labaer, J.B. Adams, R. Krajmalnik-Brown // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol.8, e68322.
12. Maenner, M.J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States 2016 / M.J. Maenner // *MMWR Surveill. Summ.* – 2020. –Vol. 69. – P.1-23.
13. Mayer, E.A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease / E.A. Mayer // *Gut.* – 2000. –Vol. 47(6). – P. 861–869.
14. Moloney, R.D. Stress and the microbiota–gut–brain axis in visceral parelevance to irritable bowel syndrome / R.D. Moloney, A. C. Johnson, S. M. O'Mahony, T. G. Dinan, B. Greenwood-Van Meerveld, J. F Cryan // *CNS Neurosci Ther.* – 2016. –Vol. 22. – P. 102-117.
15. Mudd, A.T. Serum cortisol mediates the relationship between fecal *Ruminococcus* and brain N-acetylaspartate in the young pig /A.T. Mudd, K. Berding, M. Wang, S.M. Donovan, R.N. Dilger // *Gut Microbes* – 2017.-8.- P.589–600.

16. Sandler, R.H. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism / R.H. Sandler // J. Child Neurol. – 2000. –Vol. 15. – P. 429-435.
17. Tchaconas, A. Autism Spectrum Disorders: A Pediatric Overview and Update / A. Tchaconas, A. Adesman // Curr. Opin. Pediatr. – 2013. –Vol. 25. – P.130–144.
18. Wang, Y. The role of microbiome in central nervous system disorders / Y. Wang, L.H. Kasper // Brain Behav Immun. – 2014. –Vol. 38 – P. 1-12.
19. Wang, L. Elevated Fecal Short Chain Fatty Acid and Ammonia Concentrations in Children with Autism Spectrum Disorder / L. Wang, C.T. Christophersen, M.J. Sorich, J.P. Gerber, M.T. Angley, M.A. Conlon // Dig. Dis. Sci. – 2012. –Vol. 57. – P. 2096–2102.