

Поиски новых возможностей комплексной коррекции аутизма

Черевко Н.А.^{1,2}, Новиков П.С.², Архипов А.М.², Вековцев А.А.³,
Былин П.Г.³, Бычина А.А.¹, Артемьева А.Д.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 634050, Томск, Московский тракт, 2

² Общество с ограниченной ответственностью «Центр Семейной Медицины». 634009, Томск, ул. Войкова, д. 55

³ Общество с ограниченной ответственностью «Артлайф». 634034, Томск, ул. Нахимова, д. 8/2

Search for new opportunities for complex correction of autism

Cherevko N.A.^{1,2}, Novikov P.S.², Arkhipov A.M.², Vekovtsev A.A.³, Bylin P.G.³, Bychina A.A.¹, Artemyeva A.D.¹

¹ Siberian State Medical University, Moskovskiy Tract 2, Tomsk 634050, Russian Federation

² LLC Center for Family Medicine, Voykova Str. 55, Tomsk 634009, Russian Federation

³ Artlife LLC, Tomsk, Nakhimova Str. 8/2, Tomsk 634034, Russian Federation

Расстройства аутистического спектра (РАС) характеризуются нарушением социальной коммуникации и стереотипными повторяющимися поведенческими паттернами с высокой распространенностью (1:59) в современной популяции детей. Патогенез связан с дисбалансом в иммунорегуляции ответов на антигенные нагрузки (пищевые, вирусные, грибковые), в синтезе нейропептидов, в изменениях разнообразия и функций микробиоты [1, 2]. При этом известно, что определенные виды микробиоты кишечника, кроме функций пищеварения и контроля иммунного реагирования, участвуют в синтезе нейропептидов. В частности, нейропептид окситоцин, вырабатываемый гипоталамусом, известен модуляцией эмоциональной и социальной коммуникации, привязанности и поведения. В ряде работ он рассматривается, как терапевтическая мишень для коррекции основных симптомов РАС [3-5]. В то же время он индуцируется к высвобождению в кишечнике микробиотой вида *Lactobacillus reuteri* [3]. Однако обоснованность применения окситоцина, его влияние на показатели молекулярного воспаления при РАС, эффективность приема пробиотиков, остаются дискуссионными.

Цель работы оценить клинико-иммунологические и психоневрологические показатели в группе детей с РАС до и после приема пробиотика, содержащего живые клетки бактерий специализированных штаммов *Lactobacillus reuteri*

Материалы и методы. В исследование участвовали 36 детей с РАС от 4 до 14 лет (медиана 7,1), наблюдающиеся в поликлинике ООО «ЦСМ», г. Томск. Тяжесть психоневрологических проявлений РАС в бал-

лах оценивались по стандартному тесту АТЕС (Autism Treatment Evaluation Scale). Согласно начального тестирования, у 13 детей выявлена легкая степень проявлений (31-40 баллов); у 7 человек – средняя (41-60) и у 16 человек – тяжелая степень (>61). По условиям исследования все дети принимали пробиотик, основу которого составили живые клетки бактерий вида *Lactobacillus reuteri* (консорциум специализированных штаммов *Lactobacillus reuteri* ARTB-195, *Lactobacillus reuteri* ARTB-147 и *Lactobacillus reuteri* ARTB-213, суммарной численностью живых микроорганизмов данного вида не менее 1×10^9 КОЕ/капсула, производства ООО «Артлайф», Россия) ежедневно 2 капсулы в течение 2 месяцев. В образцах периферической крови измерялись концентрации окситоцина (ИФА), иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, ферритина, общего белка (БХ), параметры ОАК (анализаторы Accent 200, Mythic 22 AL, Alisea), наборы Вектор-Бест (Новосибирск), ДНК-Технология (Москва), Cloud-Clone Corp (США). Оценка качественного и количественного состава фекальной микробиоты (33 показателя) проводилась методом ПЦР (анализатор DTPrime 5), наборы Колонофлор-16, Альфа-лаб (Санкт-Петербург). Всем детям была проведена оценка полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями обмена лактозы (МСМ6 (-13910 Т>С) методом ПЦР (буккальный эпителий). Изучаемые параметры определялись дважды до и после окончания приема пробиотика.

Результаты: В изучаемой группе детей с РАС установлены нарушения обмена лактозы (МСМ6 (-13910 Т>С) у 41% – генотип СС (генетическая непереносимость лактозы), у 50% – СТ (дозозависимая возрастная непереносимость). Выявленные генотипы вноси-

ли особенности на состав микробиоты, связанные с нарушением видового разнообразия, а именно снижение: *Lactobacillus spp*, *Escherichia coli*, *Bifidobacterium spp*. Снижение показателей ферритина, сывороточных иммуноглобулинов IgG и IgA у 58% детей коррелировало с изменениями количественных показателей представителей микробиоты: *Lactobacillus spp*, *Escherichia coli* и *Bifidobacterium spp* (OR=1,8 (1,4–7,8)). Все дети с генотипами *СС* и *СТ* (*МСМ6*) дополнительно в исследовании получили рекомендаций по питанию для персонализации пищевой адаптации.

По итогам приема пробиотика, содержавшего живые клетки бактерий специализированных штаммов *Lactobacillus reuteri*, через 2 месяца у детей с РАС зарегистрировано повышение окситоцина (с $3,84 \pm 1,16$ пг/мл до $7,9 \pm 2,35$ пг/мл) и снижение баллов в тестах АТЕС у 30 детей (от 3% до 24%). Получена позитивная динамика следующих психоневрологических показателей: эмоциональной коммуникации, познавательных процессов речи и освоении учебных материалов. У 5 (14%) детей с РАС динамика изменения баллов АТЕС отсутствовала, 1 ребенок выбыл из исследования на фоне осложненного течения инфекции, вызванной COVID 19.

В группе детей с РАС через 2 месяца зарегистрирована также нормализация показателей ферритина, гемоглобина и IgM ($p < 0,05$).

Заключение. Для детей с РАС обоснована возможность проведения коррекции симптомов с использованием пробиотиков в составе, которых используются специализированные штаммы бактерий вида *Lactobacillus reuteri*. Показана зависимость разнообразия микробиоты от пищевого рациона, требующего уче-

та активности метаболизма лактозы, роль микробиоты в коррекции показателей иммуноглобулинов, ферритина. Дальнейшее исследование связано с увеличением выборки участников и показателей молекулярного воспаления при применении специализированных пробиотиков, индуцирующих высвобождение нейропептидов, учитывая показатели персональной пищевой адаптации.

Список литературы

1. Худякова М.И., Черевко Н.А., Скирневская А.В., Розенштейн М.Ю., Розенштейн А.З., Кондаков С.Э., Березовская К.В. Особенности пищевой гиперчувствительности у детей с расстройствами аутистического спектра. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4(5): 60–67. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.5.10
2. Анашкина А.А., Ерлыкина Е.И. Молекулярные механизмы aberrантной нейропластичности у детей с расстройством спектра (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2021; 13(1): 78–92. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.10
3. Kong X.J., Liu J., Liu K., Koh M., Sherman H., Liu S., Tian R., Sukijthamapan P., Wang J., Fong M., Xu L., Clairmont C., Jeong M.S., Li A., Lopes M., Hagan V., Dutton T., Chan S.P., Lee H., Kendall A., Kwong K., Song Y. Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients*. 2021; 13(5): 1552. DOI: 10.3390/nu13051552
4. Mensi M.M., Rogantini C., Marchesi M., Borgatti R., Chiappedi M. Lactobacillus plantarum PS128 and Other Probiotics in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Real-World Experience. *Nutrients*. 2021; 13(6): 2036. DOI: 10.3390/nu13062036
5. Sikich L., Kolevzon A., King B.H., McDougle C.J., Sanders K.B., Kim S.J., Spanos M., Chandrasekhar T., Trelles M.D.P., Rockhill C.M., Palumbo M.L., Witters Cundiff A., Montgomery A., Siper P., Minjarez M., Nowinski L.A., Marler S., Shuffrey L.C., Alderman C., Weissman J., Zappone B., Mullett J.E., Crosson H., Hong N., Siecinski S.K., Giamberardino S.N., Luo S., She L., Bhapkar M., Dean R., Scheer A., Johnson J.L., Gregory S.G., Veenstra-VanderWeele J. Intranasal Oxytocin in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385(16): 1462–1473. DOI: 10.1056/NEJMoa2103583