

**ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И УРОВЕНЬ
ОКСИТОЦИНА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ
АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

Черевко Н. А. ¹,

Новиков П. С. ²,

Худякова М. И. ¹,

Архипов А. М. ²,

Логинова Е. А. ¹,

Вековцев А. А. ³,

Былин П. Г. ³

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, 634055, Московский тракт, 2, Томск, Россия.

² Медицинское объединение «Центр Семейной Медицины», 634009, ул.
Войкова, 55, г.Томск, Россия.

³ Научно-производственное объединение "АртЛайф", 634034, Нахимова
стр., 8/2, г.Томск, Россия.

**THE INFLUENCE OF MODULATION OF INTESTINAL MICROBIOTA
ON CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AND
OXYTOCIN LEVELS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM
DISORDERS**

Cherevko N. A. ^a,

Novikov P. S. ^b,

Khudyakova M. I. ^a,

Arhipov A. M. ^b,

Loginova E. A. ^a,

Vekovtsev A. A. ^c,

Bylin P. G. ^c

^a Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 634055, Moskovsky tract, 2, Tomsk, Russia.

^b Center for Family Medicine, 634009, st. Voikova, 55, Tomsk, Russia.

^c Scientific and Production Association "ArtLife", 634034, Nakhimova str., 8/2, Tomsk region, Tomsk city, Russia.

Резюме

Расстройства аутистического спектра связаны с дисбалансом иммунных и неврологических нарушений, стартующих по статистике, после двухлетнего возраста. Современные исследования подчеркивают значимую роль кишечной микробиоты, приобретающей стабильный статус к данному возрасту и влияющей совместно с окситоцином (нейропептидом социальности) на процессы прунинга в нейронной сети ЦНС и активность глиальных клеток. Настоящее исследование посвящено изучению роли специализированных штаммов бактерий *Lactobacillus reuteri*, опосредующих эндогенный синтез окситоцина у человека и влияющих на показатели иммунного воспаления. Бактерии данного штамма находились в составе биологической активной добавки «Панбиолакт Ментал», разработанной и представленной НПО «АртЛайф»(г.Томск). Целью работы являлась оценка потенциального влияния специализированных штаммов бактерий *Lactobacillus reuteri* на изменение состава кишечной микробиоты, уровень окситоцина, иммунные показатели и качество жизни детей с РАС. В исследование были включены 43 ребенка с расстройствами аутистического спектра, которые в течение 90 дней принимали «Панбиолакт Ментал». Материалом исследования служили образцы венозной крови и фекальные образцы. В сыворотке крови определяли концентрации цитокинов (интерлейкинов -4, -10, фактора некроза опухолей альфа, интерферона гамма), иммуноглобулинов (IgE, IgG, IgA, IgM) и нейропептида окситоцина. Фекальные образцы использовались для оценки качественного и количественного состава микробиоты толстого кишечника. Клинические симптомы заболевания, связанные с качеством жизни, оценивали по стандартной шкале теста АТЕС («Autism Treatment Evaluation Checklist») выраженные в баллах соответствия тяжести клинико-неврологических параметров заболевания и его динамики. Анализ полученных данных выявил изменение разнообразия состава микробиоты кишечника, уменьшение проявлений желудочно-кишечных расстройств и снижение выраженности клинических проявлений по набранным баллам в тестах АТЕС, иммунных параметров воспаления. У детей с расстройствами аутистического спектра после 90 дней регулярного приема «Панбиолакт Ментал» снизилось количество бактерий родов *Acinetobacter*, увеличилось количество *Bacteroides species pluralis*, *Akkermansia muciniphila*, *Eubacterium rectale*, *Prevotella species pluralis* и *Methanobrevibacter smithii*. Зарегистрированы повышения концентрации окситоцина, протолерогенного коэффициента IL-10/TNF α , снижение концентраций TNF α и IL-10. Результаты исследования подтверждают гипотезу о значительной роли разнообразия микробиоты кишечника в нейро-иммунном патогенезе расстройств

аутистического спектра. Представляют "Панбиолакт Ментал" как потенциально эффективное средство для комплексного подхода в коррекции РАС у детей. Эти данные могут лечь в основу для дальнейших исследований в области пробиотической терапии, а также для разработки новых стратегий на основе модуляции кишечной микробиоты.

Ключевые слова: Расстройства аутистического спектра, микробиота, окситоцин, воспаление, цитокины, иммунологическая дисрегуляция.

Abstract

Autism spectrum disorders are associated with an imbalance of immune and neurological disorders, starting after the age of two. The study is devoted to studying the role of specialized strains of bacteria *Lactobacillus reuteri*, which mediate the synthesis of oxytocin in humans and influence inflammation indicators. Bacteria of this strain were part of the biologically active additive "Panbiolact Mental", developed and presented by NPO ArtLife (Tomsk). The purpose of the work was to assess the effect of specialized strains of bacteria *Lactobacillus reuteri* on changes in the composition of the intestinal microbiota, oxytocin levels, and immune parameters of children with ASD. The study included 43 children with autism spectrum disorders who took Panbiolact Mental for 90 days. The study materials included venous blood samples and fecal samples. The concentrations of cytokines (interleukins -4, -10, tumor necrosis factor alpha, interferon gamma), immunoglobulins (IgE, IgG, IgA, IgM) and the neuropeptide oxytocin were determined in the blood serum. Fecal samples were used to assess the qualitative and quantitative composition of the colon microbiota. Clinical symptoms of the disease associated with quality of life were assessed using the standard ATEC test scale (Autism Treatment Evaluation Checklist), expressed in scores corresponding to the severity of clinical and neurological parameters of the disease. In children with autism spectrum disorders, after 90 days of regular use of Panbiolact Mental, the number of bacteria of the genera *Acinetobacter* decreased, the number of *Bacteroides species pluralis*, *Akkermansia muciniphila*, *Eubacterium rectale*, *Prevotella species pluralis* and *Methanobrevibacter smithii* increased. Increases in the concentration of oxytocin, the protolerogenic coefficient IL-10/TNF α , immunoglobulins M and G, and a decrease in the concentrations of TNF α and IL-10 were recorded. The results of the study support the hypothesis of a significant role of gut microbiota diversity in the neuro-immune pathogenesis of autism spectrum disorders. "Panbiolact Mental" is presented as a potentially effective remedy for an integrated approach to the correction of ASD in children. These data may form the basis for further research in the field of probiotic therapy, as well as for the development of new strategies based on modulation of the intestinal microbiota.

Keywords: Autism spectrum disorders, microbiota, oxytocin, inflammation, cytokines, immunological dysregulation .

1 Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой группу неврологических состояний, характеризующихся дефицитом в социальном взаимодействии, ограниченными интересами и повторяющимся поведением. Одним из распространенных симптомов у детей с РАС являются желудочно-кишечные расстройства, такие как запоры, диарея, боли в животе [14], сопровождающиеся изменением параметров иммунного воспаления. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что состав кишечной микробиоты значительно отличается у детей с РАС по сравнению со здоровыми детьми, микробиота кишечника может играть важную роль в развитии РАС, предполагая взаимосвязь между кишечной микробиотой и центральной нервной системой через ось «мозг-кишечник» [1,8]. Иммунологическая дисрегуляция, вызванная изменениями в кишечной микробиоте, может привести к усилению воспалительных процессов, что, в свою очередь, может оказывать воздействие и на социальное поведение.

Микробиота кишечника воздействует на нервную систему через различные механизмы, включая нервные, иммунные, нейроэндокринные и метаболические пути [6; 2]. Ключевыми путями связи между кишечной микробиотой и мозгом являются блуждающий нерв, метаболиты триптофана и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), пептидогликаны. Микробиота кишечника может влиять на мозг посредством модуляции серотонинергической, норадренергической, дофаминергической, глутаматергической и ГАМК-ергической нейротрансмиссии. К примеру, *Candida*, *Escherichia*, *Enterococcus* и *Streptococcus* участвуют в производстве серотонина, *Bifidobacterium* синтезируют ГАМК, а *Lactobacillus* дополнительно производит ацетилхолин [3]. В частности, отмечен дисбаланс *Bacteroidetes/Firmicutes* увеличение *Bacteroidetes*, *Sutterella*, *Prevotella* выявлено у детей с РАС [14]. Также при РАС наблюдается увеличение *Clostridium* spp [13], *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, а *Bacteroidetes*, а уровни *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp и снижены [1; 15].

Одним из важных представителей микробиоты является семейство *Lactobacillus reuteri* -гетероферментативные молочнокислые бактерии, которые путем ферментации образуют короткоцепочечные жирные кислоты (уксусную и молочную), синтезируют уникальную молекулу реутерин. Реутерин оказывает прямое противомикробное действие и способен корректировать состав микробиоты путём ингибирования роста *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *H. pylori*, а также оказывает влияние на синтез провоспалительных цитокинов, перепрограммируя активацию регуляторных Т-клеток [4,7]. В исследованиях на животных обнаружено, что некоторые штаммы *Lactobacillus reuteri* участвуют в синтезе окситоцина или опосредуют его синтез. Предполагается, что дефицит социальных взаимодействий при аутизме может быть опосредован гипоактивностью нейропептида окситоцина

или его недостаточной продукцией. Окситоцин, кроме центрального синтеза в гипоталамусе, также синтезируется в периферических зонах, а именно в клетках сердца (желудочках, предсердиях, в стенке дуги аорты), в мышечных клетках по всей длине пищеварительного тракта, в матке, яичниках, плаценте, амнионе, желтом теле, семенниках, придатках яичка, предстательной железе. Рецепторы к окситоцину OXTR-V3, как оказалось, экспрессируются на всех субпопуляциях Т-лимфоцитов и макрофагах, эпителиальных и эндотелиальных, стволовых клетках, в тимусе, поджелудочной железе, адипоцитах. Периферическая поддержка синтеза окситоцина индуцируется бактериями: *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus plantarum PS128* [10,11,12]. В 2021 году в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что одновременный прием интраназального окситоцина и пробиотиков *Lactobacillus plantarum* могут уменьшить основные социально-поведенческие симптомы у людей с РАС [9]. Есть основания предполагать, что создание пробиотиков, содержащих *Lactobacillus reuteri* могут восстанавливать социальный дефицит у людей с РАС путем индукции эндогенного окситоцина. Между тем, обоснованность применения окситоцина, его влияние на показатели молекулярного воспаления при РАС, эффективность приема пробиотиков, остаются дискуссионными.

В данном контексте целью нашего исследования являлась оценка потенциального влияния специализированных штаммов бактерий *Lactobacillus reuteri* на изменение состава кишечной микробиоты, уровень окситоцина, иммунные показатели и качество жизни детей с РАС.

2 Материал и методы

В исследовании участвовала группа детей с диагнозом РАС (n=43), средний возраст участников составил 9±3 лет. Все участники исследования наблюдались в поликлинике ООО «Центр семейной медицины», город Томск.

Исследование соответствует принципам этики. Все родители детей подписали информированное согласие. Данное исследование является продолжением ранее начавшегося исследования и одобрено этическим комитетом ООО «Центра семейной медицины» (протокол № 7 от 18.03.2019)

Ни один из пациентов не принимал антибиотики или противогрибковые препараты в течение, по меньшей мере, одного месяца до сбора фекальных образцов.

Для оценки тяжести психоневрологических симптомов РАС использовался тест Autism Treatment Evaluation Scale (АТЕС, «Шкала оценки лечения аутизма»).

В рамках исследования дети принимали пробиотический продукт под названием "Панбиолакт Ментал". Основой этого продукта были живые клетки

84 бактерий *Lactobacillus reuteri*, включая консорциум специализированных
85 штаммов данного вида (ARTB-195, ARTB-147 и ARTB-213), общее
86 количество живых микроорганизмов данного вида составляло не менее 1×10^8
87 КОЕ/г. Продукт был представлен НПО ООО «АртЛайф» (Томск, Россия).
88 Участники принимали продукт по одной капсуле два раза в день в течение 90
89 дней. После окончания курса лечения была проведена повторная оценка
90 клинических и лабораторных показателей.

91 Материалом исследования служили образцы венозной крови и
92 фекальные образцы. В сыворотке крови определяли концентрации цитокинов
93 (IL-4, IL-10, TNF α , IFN γ), иммуноглобулинов (IgE, IgG, IgA, IgM) и
94 нейропептида окситоцина. Фекальные образцы использовались для оценки
95 качественного и количественного состава микробиоты толстого кишечника.

96 Для количественного определения состава микробиоты использовали
97 метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью амплификатора
98 DTprime 5 с использованием наборов реагентов «ДНК-технология», Россия) с
99 использованием набора реагентов «КОЛОНОФЛОР-33» («Альфалаб»,
100 Россия). Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли
101 иммунотурбидиметрическим методом с применением соответствующих
102 наборов наборов «Иммуноглобулин G», «Иммуноглобулин A» и
103 «Иммуноглобулин M» («Вектор-Бест», Россия). Определение концентрации
104 окситоцина проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с
105 использованием набора «Cloud-Clone Corp» (США). Концентрация цитокинов
106 в сыворотке крови также определялась методом ИФА с использованием
107 соответствующих наборов реагентов.

108 Статистическая обработка данных была проведена в программе
109 Microsoft Office Excel-2007 и Statistics 10.0 для Windows. Проверка на
110 нормальность распределения выполнена с помощью критерия Шапиро-Уилка.
111 Данные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде
112 среднего \pm стандартного отклонения (M \pm SD), а данные с ненормальным
113 распределением — в виде медианы и межквартильного интервала (Me, Q1;
114 Q3). Дальнейший анализ различий между выборками проводили при помощи
115 t-критерия Стьюдента для зависимых выборок или T-критерий Вилкоксона.
116 Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

117 3 Результаты и обсуждение

118 В результате проведенного исследования были выявлены значимые
119 изменения у детей с РАС после приема продукта «Панбиолакт Ментал». В
120 частности, мы наблюдали значительные изменения в составе микробиоты
121 кишечника. Эти изменения включали снижение количества бактерий родов
122 *Lactobacillus*, *Acinetobacter* и *Ruminococcus*, а также увеличение количества
123 *Bacteroides spp.*, *Akkermansia muciniphila*, *Eubacterium rectale*, *Prevotella spp.* и
124 *Methanobrevibacter smithii*, что свидетельствует о сдвиге в сторону более

125 разнообразного и потенциально благоприятного состава микробиоты (таблица
126 1). Разнообразие микробиоты кишечника определяет генетическую вариацию
127 среди индивидуумов, повышая толерантность к негативным факторам
128 окружающей среды и может служить маркером улучшения состояния детей с
129 РАС.

130 *Bacteroides spp.* и *Prevotella spp.* известны своей ролью в переработке
131 сложных углеводов и производстве КЦЖК (ацетат, пропионат и бутират),
132 которые играют важную роль в поддержании кишечного барьера и иммунной
133 системы [5]. *Akkermansia muciniphila* участвует в поддержании слизистого
134 слоя кишечника, используя муцин в качестве источника питания, что
135 способствует обновлению слизистого слоя и поддержанию его целостности
136 [5]. Сниженное количество этих бактерий у детей с РАС может быть связано с
137 нарушением барьерной функции кишечника. Увеличение количества
138 *Eubacterium rectale* и *Methanobrevibacter smithii* после приема «Панбиолакт
139 Ментал» также может свидетельствовать о положительном влиянии БАВ на
140 микробиоту кишечника и увеличению эффективности пищеварения.

141 Кроме того, в нашем исследовании выявлено повышение концентрации
142 окситоцина, сопровождаемое снижением концентраций IL-10 и TNF α , однако
143 при повышении в 2 раза значений соотношения IL-10/TNF α (таблица 2).

144 Окситоцин, нейропептид, известный своей ролью в формировании
145 социальных связей и регуляции эмоциональных состояний, рассматривается
146 как важный фактор в поддержании и улучшении социальной адаптации, а
147 также снижении тревожности и агрессивного поведения у детей с РАС.
148 Недавние исследования указывают на существование взаимодействия между
149 кишечной микробиотой и окситоцином, предполагая, что микробиота может
150 влиять на уровни окситоцина и наоборот [7; 4].

151 IL-10 подавляет воспаление и способствует развитию T-регуляторных
152 клеток, которые играют важную роль в поддержании толерантности к
153 собственным антигенам и предотвращении аутоиммунных реакций.
154 Дисбаланс микробиоты может нарушать нормальное производство IL-10,
155 приводя к усилению воспалительного ответа [12].

156 Снижение уровня TNF α после приема добавки может свидетельствовать
157 о снижении воспалительной активности в организме детей с РАС. Это может
158 быть связано с регуляторным воздействием составляющих продукта
159 "Панбиолакт Ментал" на микробиоту кишечника и последующим
160 модулированием иммунного ответа. Подавление продукции TNF α может
161 способствовать уменьшению воспаления, что, в свою очередь, потенциально
162 оказывает положительное влияние на клинические проявления РАС, включая
163 снижение неврологических и поведенческих симптомов. При этом, важно
164 учитывать соотношение показателей IL10/ TNF α , как противо- и

165 провоспалительного баланса цитокинов или как коэффициент
166 протолерогенности.

167 По окончании 90-дневного курса приема продукта "Панбиолакт
168 Ментал" было зарегистрировано существенное снижение среднего балла
169 АТЕС до 44 (± 20) (таблица 3) в отличие от 64 (± 14) до приема пробиотического
170 продукта ($t = 5$, $p < 0,001$), что дает основание полагать, что применение
171 данного продукта способствует уменьшению клинических проявлений РАС и
172 повышению качества жизни как самих пациентов, так и социального
173 благополучия членов семьи.

174 Итоги нашего исследования свидетельствуют о значительном
175 положительном влиянии бактерий *Lactobacillus reuteri* (консорциума
176 специализированных штаммов ARTB-195, ARTB-147 и ARTB-213) в составе
177 продукта «Пабиолакт Ментал" на состояние детей с РАС за 90-дневный
178 период приема. Помимо улучшения показателей АТЕС, что указывает на
179 снижение симптомов РАС, мы наблюдали существенные изменения в составе
180 кишечной микробиоты. Значительное снижение уровня TNF α , умеренное
181 снижение IL-10, что может отражать уменьшение хронического воспаления и
182 регуляторные изменения в иммунной системе, которые связаны с патогенезом
183 РАС. Увеличение уровня окситоцина мы связали с влиянием на социальное
184 поведение и эмоциональное состояние детей, их социальной адаптации и
185 улучшению поведенческих реакций, которые также отметили члены семей.
186 Эти результаты открывают новые перспективы для использования
187 пробиотических добавок в комплексном подходе к управлению и лечению
188 РАС, а также стимулируют дальнейшие исследования в этой области,
189 направленные на изучение долгосрочных эффектов и механизмов действия
190 микробиоты на иммунную систему и неврологическое развитие.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Состав микробиоты кишечника у детей с расстройствами аутистического спектра до и после приема «Панбиолокт Ментал».

Table 1. Composition of the intestinal microbiota in children with autism spectrum disorders before and after taking Panbiolact Mental.

Показатель Index	До приема «Панбиолокт Ментал» Before use "Panbiolact Mental"	После приема «Панбиолокт Ментал» After consumption "Pa nbiolact Mental"	T
	Me(Q1;Q3)	Me(Q1;Q3)	
Общ. бактериальная масса Total bacterial mass	$2 \cdot 10^{12}$ ($7 \cdot 10^{11}$; $4 \cdot 10^{12}$)	$9 \cdot 10^{11}$ ($4,5 \cdot 10^{11}$; $2 \cdot 10^{12}$)	310,0
Lactobacillus spp.	$4 \cdot 10^5$ ($1 \cdot 10^5$; $3 \cdot 10^6$)	$2,5 \cdot 10^5$ ($1 \cdot 10^5$; $1,5 \cdot 10^6$)	87,5*
Bifidobacterium spp.	$2 \cdot 10^9$ ($6 \cdot 10^8$; $1 \cdot 10^{10}$)	$7 \cdot 10^9$ ($1 \cdot 10^9$; $2,5 \cdot 10^{10}$)	150,5
Escherichia coli	$3 \cdot 10^6$ ($2 \cdot 10^5$; $2 \cdot 10^7$)	$3 \cdot 10^6$ ($3,5 \cdot 10^5$; $1 \cdot 10^7$)	221,5
Bacteroides spp.	$2 \cdot 10^{12}$ ($6 \cdot 10^{11}$; $4 \cdot 10^{12}$)	$4 \cdot 10^{11}$ ($9 \cdot 10^{10}$; $2 \cdot 10^{12}$)	130,0*
Faecalibacterium prausnitzii	$2 \cdot 10^{10}$ ($6 \cdot 10^9$; $5 \cdot 10^{10}$)	$5 \cdot 10^{10}$ ($1,5 \cdot 10^{10}$; $1 \cdot 10^{11}$)	134,0
Соотношение Bacteroides spp./Faecalibacterium prausnitzii	75 (30;200)	10 (1,8; 55)	122,5*
Bacteroides thetaiotaomicron	$3 \cdot 10^8$ (0; $2 \cdot 10^9$)	$9,5 \cdot 10^7$ (0; $1,5 \cdot 10^9$)	117,5
Akkermansia muciniphila	0(0; $1 \cdot 10^8$)	$5 \cdot 10^6$ (0; $2 \cdot 10^9$)	49,0*
Enterobacter spp.	0(0; $1 \cdot 10^6$)	0(0; $4,5 \cdot 10^5$)	112,0
Blautia spp.	0(0;0)	0(0; $2 \cdot 10^6$)	12,0

Acinetobacter spp.	$5 \cdot 10^6$ ($2 \cdot 10^6$; $7 \cdot 10^6$)	$1 \cdot 10^7$ ($6 \cdot 10^6$; $2 \cdot 10^7$)	58,5*
Eubacterium rectale	0(0; $4 \cdot 10^8$)	$2 \cdot 10^9$ ($8 \cdot 10^7$; $8 \cdot 10^9$)	55,5*
Roseburia inulinivorans	$2 \cdot 10^8$ ($8 \cdot 10^6$; $4 \cdot 10^9$)	$2 \cdot 10^9$ ($4,5 \cdot 10^8$; $6 \cdot 10^9$)	155,5
Prevotella spp.	0(0;0)	$4 \cdot 10^4$ (0; $2 \cdot 10^9$)	0*
Methanobrevibacter smithii	0(0;0)	0(0; $2 \cdot 10^5$)	8,0*
Ruminococcus spp.	$5 \cdot 10^4$ (0; $3 \cdot 10^7$)	$3,8 \cdot 10^7$ (0; $6,5 \cdot 10^8$)	47,5*

Примечание: * - уровень значимости $p < 0,05$.

Note: * - significance level $p < 0.05$.

Таблица 2. Показатели у детей с расстройствами аутистического спектра до и после приема «Панбиолакт Ментал».

Table 2. Indicators in children with autism spectrum disorders before and after taking Panbiolact Mental.

Показатель Index	До приема «Панбиолакт Ментал» Before use "Panbiolact Mental"	После приема «Панбиолакт Ментал» After consumption "Pan biolact Mental"	Наблюдаемо е значение критерия Вилкоксона Wilcoxon Signed Ranks Test
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	
IgE (кМЕ/мл) IgE U/ml	89 (19;323)	50 (12;196)	T=85,0
Окситоцин (пг/мл) Oxytocin (pg/ml)	531 (337;853)	1139 (92;1193)	T=0*
IL-4 (пг/мл) IL-4 (pg/ml)	2,6 (1,8;3,4)	2,2 (1,7;2,8)	T=352
IL-10 (пг/мл) IL-10 (pg/ml)	10 (8;14)	9 (6;11)	T=96,5*
TNF α (пг/мл) TNF α (pg/ml)	2 (0,9;2,5)	1 (0,6;1,6)	T=73,0*
IFN γ (пг/мл) IFN γ (pg/ml)	1,8 (1,0;3,8)	1,5 (1,2;2,5)	T=248,0

Примечание: * - уровень значимости $p < 0,05$.

Note: * - significance level $p < 0.05$.

Таблица 3. Количество баллов по итогам тестирования АТЕС пациентов до и после приема пробиотика, содержащего живые клетки бактерий специализированных штаммов *Lactobacillus reuteri*.

Table 3. Number of points based on the results of АТЕС testing of patients before and after taking a probiotic containing live bacterial cells of specialized strains of *Lactobacillus reuteri*.

Показатель Index	До приема пробиотика Before use "Panbiolact Mental"	После приема пробиотика After consumption "Panbiolact Mental"	Наблюдаемое значение t- критерия Стьюдента Student's t-test
	М; σ	М; σ	
Тестирование АТЕС (баллы) АТЕС testing (scores)	64;14	44;20	5*

Примечание: * - $p < 0,001$.

Note: * - significance level $p < 0.001$.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Новиков Павел Сергеевич – соискатель кафедры иммунологии Сибирского государственного медицинского университета, заведующий клинико-диагностической лаборатории медицинского объединения «Центр Семейной медицины»;

телефон: 8(913)106-88-77;

e-mail: Pavel.N1234@yandex.ru

Novikov Pavel Sergeevich – PhD applicant, Department of Immunology, Siberian State Medical University, MD, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of the Medical Association “Center for Family Medicine”;

address: 634061, Tomsk, Herzen street, 44 apt. 16;

telephone: 8(913)106-88-77;

e-mail: Pavel.N1234@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Черевко Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии и аллергологии Сибирского государственного медицинского университета, врач аллерголог-иммунолог, со-директор медицинского объединения «Центр Семейной Медицины»;

телефон: 8(913)820-50-52;

e-mail: chna@0370.ru

Cherevko Natalya Anatolyevna – DSc (Medicine), MD, Immunology&Allergy Dept Professor, Siberian State Medical University;

address: 634050, Tomsk, 10 Istochnaya Str, App 36;

telephone: 8(913)820-50-52;

e-mail: chna@0370.ru

Худякова Мария Ивановна – соискатель кафедры иммунологии Сибирского государственного медицинского университета;

Khudyakova Maria Ivanovna – applicant for the Department of Immunology, Siberian State Medical University;

Архипов Александр Михайлович – врач клинической лабораторной диагностикой медицинского объединения «Центр Семейной медицины»;

Arkhipov Alexander Mikhailovich – clinical laboratory diagnostics doctor at the Family Medicine Center medical association;

Логинава Елизавета Александровна – студентка 5 курса лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета;
Elizaveta Aleksandrovna Loginova – 5th year student of the Faculty of Medicine, Siberian State Medical University;

Вековцев Андрей Алексеевич – кандидат медицинских наук, директор по науке и производству Научно-Производственное Объединение, ООО «АртЛайф»;

Vekovtsev Andrey Alekseevich – Candidate of Medical Sciences, Director for Science and Production Scientific and Production Association, ArtLife LLC;

Былин Павел Геннадьевич – ведущий инженер по внедрению новой техники и технологий Научно-Производственное Объединение, ООО «АртЛайф»;

Bylin Pavel Gennadievich – leading engineer for the implementation of new equipment and technologies Production Scientific and Production Association, ArtLife LLC.

Блок 3. Метаданные статьи

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И УРОВЕНЬ ОКСИТОЦИНА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

THE INFLUENCE OF MODULATION OF INTESTINAL MICROBIOTA ON CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AND OXYTOSIN LEVELS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

**КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ОКСИТОЦИН
GUT MICROBIOTA AND OXYTOSIN**

Ключевые слова: Расстройства аутистического спектра, микробиота, окситоцин, воспаление, цитокины, иммунологическая дисрегуляция.

Keywords: Autism spectrum disorders, microbiota, oxytocin, inflammation, cytokines, immunological dysregulation.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 3,

Количество рисунков – 0.

02.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Coretti L., Paparo L., Riccio M.P., Amato F., Cuomo M., Natale A., Borrelli L., Corrado G., De Caro C., Comegna M., Buommino E., Castaldo G., Bravaccio C., Chiariotti L., Canani R.B., Lembo F. Gut Microbiota Features in Young Children With Autism Spectrum Disorders. Front Microbiol., 2018, Vol. 9, pp. 1-9.		DOI: 10.3389/fmicb.2018.03146
2	Dinan T.G., Cryan J.F. Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis - mood, metabolism and behaviour. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, Vol. 14, no. 2, pp. 69-70.		DOI: 10.1038/nrgastro.2016.200
3	Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. J. Psychiatr. Res., 2015, Vol. 63, pp. 1-9.		DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.021
4	Erdman S.E. Oxytocin and the microbiome. Curr. Opin. Endocr. Metab. Res., 2021, Vol. 19, August, pp. 8-14.		DOI: 10.1016/j.cpniec.2023.100205

5	Flint H.J., Scott K.P., Louis P., Duncan S.H. The role of the gut microbiota in nutrition and health. <i>Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology</i> , 2012, Vol. 9(10) pp. 577-589.		DOI: 10.1038/nrgastro.2012.156
6	Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. <i>Neuron.</i> , 2017, Vol. 7, pp. 124-136.		DOI: 10.1016/j.ynstr.2017.03.001
7	Huang M., Liu K., Wei Z., Feng Z., Chen J., Yang J., Zhong Q., Wan G., Kong X.J. Serum Oxytocin Level Correlates With Gut Microbiome Dysbiosis in Children With Autism Spectrum Disorder. <i>J. Neurosci.</i> , 2021, Vol. 15, pp. 81-90		DOI: 10.3389/fnins.2021.721884
8	Kaisar M.M., Pelgrom L.R., van der Ham A.J., Yazdanbakhsh M., Everts B. Butyrate Conditions Human Dendritic Cells to Prime Type 1 Regulatory T Cells via both Histone Deacetylase Inhibition and G Protein-Coupled Receptor 109A Signaling. <i>Front. Immunol.</i> , 2017, Vol. 8, pp 1-12		DOI: 10.3389/fimmu.2017.01429
9	Kong X., Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial. <i>Nutrients.</i> , 2021, Vol. 13, no. 5., pp 1552-1569.		DOI: 10.3390/nu13051552

10	Lombardi V.C., De Meirleir K.L., Subramanian K., Nourani S.M., Dagda R.K., Delaney S.L., Palotás A. Nutritional Modulation of the Intestinal Microbiota; Future Opportunities for the Prevention and Treatment of Neuroimmune and Neuroinflammatory Disease. <i>J Nutr Biochem</i> , 2018, Vol. 61, pp. 1-16.		DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.04.004
11	Luna R.A., Oezguen N., Balderas M., Anderson G.M., Savidge T., Williams K.C. Distinct Microbiome-Neuroimmune Signatures Correlate With Functional Abdominal Pain in Children With Autism Spectrum Disorder. <i>Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology</i> , 2017, Vol. 3, pp. 218-230.		DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.11.008
12	Ma B., Liang J., Dai M., Wang J., Luo J., Zhang Z., Jing J. Altered gut microbiota in Chinese children with autism spectrum disorders. <i>Frontiers in Cellular and Infection Microbiology</i> , 2019, Vol. 9., pp. 400-410		DOI: 10.3389/fcimb.2019.00040
13	Mangiola F., Ianiro G., Franceschi F., Fagioli S., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 2016, Vol. 22, no. 1, pp. 361–368.		DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.361
14	Pulikkan J., Maji A., Dhakan D.B., Saxena R., Mohan B., Anto M.M., Agarwal N., Grace T., Sharma V.K. Gut Microbial Dysbiosis in Indian Children with		DOI: 10.1007/s00248-018-1176-2

	Autism Spectrum Disorders. Microbial Ecology, 2018, Vol. 76, no. 4, pp. 1102-1114.		
15	Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. Microorganisms, 2019, Vol. 7, no. 1., pp. 14-36		DOI: 10.3390/microorganisms7010014