

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

Черевко Н.А.^{1,2}, Новиков П.С.^{1,2}, 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» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

² Медицинское объединение «Центр семейной медицины», г. Томск, Россия

³ Научно-производственное объединение «АртЛайф», г. Томск, Россия

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 (IL-4, IL-10, TNF α , IFN γ), 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

Адрес для переписки:

Новиков Павел Сергеевич
Медицинское объединение «Центр семейной медицины»
634061, Россия, г. Томск, ул. Герцена, 44, кв. 16.
Тел.: 8 (913) 106-88-77.
E-mail: Pavel.N1234@yandex.ru

Address for correspondence:

Pavel S. Novikov
Medical Association "Center for Family Medicine"
44 Herzen St, Apt 16
Tomsk
634061 Russian Federation
Phone: +7 (913) 106-88-77.
E-mail: Pavel.N1234@yandex.ru

Образец цитирования:

Н.А. Черевко, П.С. Новиков, М.И. Худякова,
А.М. Архипов, Е.А. Логинова, А.А. Вековцев, П.Г. Былин
«Влияние модуляции кишечной микробиоты на клинико-
иммунологические показатели и уровень окситоцина
у детей с расстройствами аутистического спектра»
// Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27,
№ 4. С. 831-838.
doi: 10.46235/1028-7221-16873-TIO

© Черевко Н.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.A. Cherevko, P.S. Novikov, M.I. Khudyakova,
A.M. Arkhipov, E.A. Loginova, A.A. Vekovtsev, P.G. Bylin
"The influence of modulation of intestinal microbiota on
clinical and immunological parameters and oxytocin levels in
children with autism spectrum disorders", Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024,
Vol. 27, no. 4, pp. 831-838.
doi: 10.46235/1028-7221-16873-TIO

© Cherevko N.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16873-TIO

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» снизилась количества 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

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, b}, Novikov P.S.^{a, b}, Khudyakova M.I.^a, Arkhipov A.M.^b, Loginova E.A.^a, Vekovtsev A.A.^c, Bylin P.G.^c

^a Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

^b Medical Association "Center for Family Medicine", Tomsk, Russian Federation

^c Scientific and Production Association "ArtLife", Tomsk, Russian Federation

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 (IL-4, IL-10, TNF α , IFN γ), 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

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 [2, 6]. 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. 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 путем 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: Лактобациллы *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.

Материалы и методы

В исследовании участвовала группа детей с диагнозом РАС (n = 43), средний возраст участ-

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

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

Для количественного определения состава микробиоты использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью амплификатора DTrime 5 с использованием наборов реагентов «ДНК-технология», Россия) с использованием набора реагентов «КОЛОНОФЛОР-33» («Альфалаб», Россия). Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом с применением соответствующих наборов наборов «Иммуноглобулин G», «Иммуноглобулин A» и «Иммуноглобулин M» (АО «Вектор-Бест», Россия). Определение концентрации окситоцина проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Cloud-Clone Corp.

(США). Концентрация цитокинов в сыворотке крови также определялась методом ИФА с использованием соответствующих наборов реагентов.

Статистическая обработка данных была проведена в программе Microsoft Office Excel 2007 и Statistics 10.0 для Windows. Проверка на нормальность распределения выполнена с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего \pm стандартного отклонения ($M \pm SD$), а данные с ненормальным распределением – в виде медианы и межквартильного интервала ($Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$). Дальнейший анализ различий между выборками проводили при помощи t-критерия Стьюдента для зависимых выборок или T-критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования были выявлены значимые изменения у детей с РАС после приема продукта «Панбиоллакт Ментал». В частности, мы наблюдали значительные изменения в составе микробиоты кишечника. Эти изменения включали снижение количества бактерий родов *Lactobacillus*, *Acinetobacter* и *Ruminococcus*, а также увеличение количества *Bacteroides* spp., *Akkermansia muciniphila*, *Eubacterium rectale*, *Prevotella* spp. и *Methanobrevibacter smithii*, что свидетельствует о сдвиге в сторону более разнообразного и потенциально благоприятного состава микробиоты (табл. 1). Разнообразие микробиоты кишечника определяет генетическую вариацию среди индивидуумов, повышая толерантность к негативным факторам окружающей среды и может служить маркером улучшения состояния детей с РАС.

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

ТАБЛИЦА 1. СОСТАВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА ДО И ПОСЛЕ ПРИЕМА «ПАНБИОЛАКТ МЕНТАЛ»

TABLE 1. COMPOSITION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA 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 "Panbiolact Mental"	T
	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	
Общ. бактериальная масса Total bacterial mass	2 × 10 ¹² (7 × 10 ¹¹ -4 × 10 ¹²)	9 × 10 ¹¹ (4,5 × 10 ¹¹ -2 × 10 ¹²)	310,0
<i>Lactobacillus</i> spp.	4 × 10 ⁵ (1 × 10 ⁵ -3 × 10 ⁶)	2,5 × 10 ⁵ (1 × 10 ⁵ -1,5 × 10 ⁶)	87,5*
<i>Bifidobacterium</i> spp.	2 × 10 ⁹ (6 × 10 ⁸ -1 × 10 ¹⁰)	7 × 10 ⁹ (1 × 10 ⁹ -2,5 × 10 ¹⁰)	150,5
<i>Escherichia coli</i>	3 × 10 ⁶ (2 × 10 ⁵ -2 × 10 ⁷)	3 × 10 ⁶ (3,5 × 10 ⁵ -1 × 10 ⁷)	221,5
<i>Bacteroides</i> spp.	2 × 10 ¹² (6 × 10 ¹¹ -4 × 10 ¹²)	4 × 10 ¹¹ (9 × 10 ¹⁰ -2 × 10 ¹²)	130,0*
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	2 × 10 ¹⁰ (6 × 10 ⁹ -5 × 10 ¹⁰)	5 × 10 ¹⁰ (1,5 × 10 ¹⁰ -1 × 10 ¹¹)	134,0
Соотношение <i>Bacteroides</i> spp./ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> Ratio <i>Bacteroides</i> spp./ <i>Faecalibacterium</i> <i>prausnitzii</i>	75 (30-200)	10 (1,8-55)	122,5*
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	3 × 10 ⁸ (0-2 × 10 ⁹)	9,5 × 10 ⁷ (0-1,5 × 10 ⁹)	117,5
<i>Akkermansia muciniphila</i>	0 (0-1 × 10 ⁸)	5 × 10 ⁶ (0-2 × 10 ⁹)	49,0*
<i>Enterobacter</i> spp.	0 (0-1 × 10 ⁶)	0 (0-4,5 × 10 ⁵)	112,0
<i>Blautia</i> spp.	0 (0-0)	0 (0-2 × 10 ⁶)	12,0
<i>Acinetobacter</i> spp.	5 × 10 ⁶ (2 × 10 ⁶ -7 × 10 ⁶)	1 × 10 ⁷ (6 × 10 ⁶ -2 × 10 ⁷)	58,5*
<i>Eubacterium rectale</i>	0 (0-4 × 10 ⁸)	2 × 10 ⁹ (8 × 10 ⁷ -8 × 10 ⁹)	55,5*
<i>Roseburia inulinivorans</i>	2 × 10 ⁸ (8 × 10 ⁶ -4 × 10 ⁹)	2 × 10 ⁹ (4,5 × 10 ⁸ -6 × 10 ⁹)	155,5
<i>Prevotella</i> spp.	0 (0-0)	4 × 10 ⁴ (0-2 × 10 ⁹)	0*
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	0 (0-0)	0 (0-2 × 10 ⁵)	8,0*
<i>Ruminococcus</i> spp.	5 × 10 ⁴ (0-3*10 ⁷)	3,8 × 10 ⁷ (0-6,5*10 ⁸)	47,5*

Примечание. * – уровень значимости p < 0,05.

Note. *, significance level p < 0.05.

кишечника и увеличении эффективности пищеварения.

Кроме того, в нашем исследовании выявлено повышение концентрации окситоцина, сопровождаемое снижением концентраций IL-10 и TNFα, однако при повышении в 2 раза значений соотношения IL-10/TNFα (табл. 2).

Окситоцин, нейропептид, известный своей ролью в формировании социальных связей и регуляции эмоциональных состояний, рассматривается как важный фактор в поддержании и улучшении социальной адаптации, а также снижении тревожности и агрессивного поведения у детей с РАС. Недавние исследования указывают на су-

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 "Panbiolact Mental"	Наблюдаемое значение критерия Вилкоксона Wilcoxon Signed Ranks Test
	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	
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*
TNFα (пг/мл) TNFα (pg/mL)	2 (0,9-2,5)	1 (0,6-1,6)	T = 73,0*
IFNγ (пг/мл) IFNγ (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 $p < 0.05$.

ществование взаимодействия между кишечной микробиотой и окситоцином, предполагая, что микробиота может влиять на уровни окситоцина и наоборот [4, 7].

IL-10 подавляет воспаление и способствует развитию T-регуляторных клеток, которые играют важную роль в поддержании толерантности к собственным антигенам и предотвращении аутоиммунных реакций. Дисбаланс микробиоты

может нарушать нормальное производство IL-10, приводя к усилению воспалительного ответа [12].

Снижение уровня TNFα после приема добавки может свидетельствовать о снижении воспалительной активности в организме детей с РАС. Это может быть связано с регуляторным воздействием составляющих продукта «Панбиолакт Ментал» на микробиоту кишечника и последующим модулированием иммунного ответа. Пода-

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 ATEC 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
	M; σ	M; σ	
Тестирование АТЕС (баллы) ATEC testing (scores)	64; 14	44; 20	5*

Примечание. * – $p < 0,001$.

Note. *, significance level $p < 0.001$.

вление продукции TNF α может способствовать уменьшению воспаления, что в свою очередь потенциально оказывает положительное влияние на клинические проявления РАС, включая снижение неврологических и поведенческих симптомов. При этом важно учитывать соотношение показателей IL10/TNF α как противо- и провоспалительного баланса цитокинов или как коэффициент протолерогенности.

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

Заключение

Итоги нашего исследования свидетельствуют о значительном положительном влиянии бактерий *Lactobacillus reuteri* (консорциума специ-

ализированных штаммов ARTB-195, ARTB-147 и ARTB-213) в составе продукта «Пабиолокт Ментал» на состояние детей с РАС за 90-дневный период приема. Помимо улучшения показателей АТЕС, что указывает на снижение симптомов РАС, мы наблюдали существенные изменения в составе кишечной микробиоты. Значительное снижение уровня TNF α , умеренное снижение IL-10, что может отражать уменьшение хронического воспаления и регуляторные изменения в иммунной системе, которые связаны с патогенезом РАС. Увеличение уровня окситоцина мы связали с влиянием на социальное поведение и эмоциональное состояние детей, их социальной адаптации и улучшению поведенческих реакций, которые также отметили члены семей. Эти результаты открывают новые перспективы для использования пробиотических добавок в комплексном подходе к управлению и лечению РАС, а также стимулируют дальнейшие исследования в этой области, направленные на изучение долгосрочных эффектов и механизмов действия микробиоты на иммунную систему и неврологическое развитие.

Список литературы / References

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, 3146. 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.
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.
4. Erdman S.E. Oxytocin and the microbiome. *Curr. Opin. Endocr. Metab. Res.*, 2021, Vol. 19, pp. 8-14.
5. Flint H.J., Scott K.P., Louis P., Duncan S.H. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, Vol. 9, no. 10, pp. 577-589.
6. Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neuron*, 2017, Vol. 7, pp. 124-136.
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. *J. Neurosci.*, 2021, Vol. 15, pp. 81-90.
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. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 1429. 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. *Nutrients*, 2021, Vol. 13, no. 5, pp. 1552-1569.
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. *J. Nutr. Biochem.*, 2018, Vol. 61, pp. 1-16.

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. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, Vol. 3, pp. 218-230.
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. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2019, Vol. 9, 40. 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. *World J. Gastroenterol.*, 2016, Vol. 22, no. 1, pp. 361-368.
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 autism spectrum disorders. *Microb. Ecol.*, 2018, Vol. 76, no. 4, pp. 1102-1114.
15. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggianno 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.

Авторы:

Черевко Н.А. — д.м.н., профессор кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач — аллерголог-иммунолог, содиректор медицинского объединения «Центр семейной медицины», г. Томск, Россия

Новиков П.С. — соискатель кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; заведующий клинико-диагностической лабораторией медицинского объединения «Центр семейной медицины», г. Томск, Россия

Худякова М.И. — соискатель кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия;

Архипов А.М. — врач клинической лабораторной диагностики медицинского объединения «Центр семейной медицины», г. Томск, Россия

Логинова Е.А. — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Вековцев А.А. — к.м.н., директор по науке и производству, Научно-производственное объединение «АртЛайф», г. Томск, Россия

Былин П.Г. — ведущий инженер по внедрению новой техники и технологий, Научно-производственное объединение «АртЛайф», г. Томск, Россия

Authors:

Cherevko N.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Immunology and Allergy Department, Siberian State Medical University; Allergist-Immunologist, Co-director, Medical Association “Center for Family Medicine”, Tomsk, Russian Federation

Novikov P.S., PhD Applicant, Department of Immunology, Siberian State Medical University; Head, Clinical Diagnostic Laboratory, Medical Association “Center for Family Medicine”, Tomsk, Russian Federation

Khudyakova M.I., Applicant, Department of Immunology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Arkhipov A.M., Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Medical Association “Center for Family Medicine”, Tomsk, Russian Federation

Loginova E.A., 5th year Student of the Faculty of Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Vekovtsev A.A., PhD (Medicine), Director for Science and Production, Scientific and Production Association “ArtLife”, Tomsk, Russian Federation

Bylin P.G., Leading Engineer for the Implementation of New Equipment and Technologies, Scientific and Production Association “ArtLife”, Tomsk, Russian Federation

Поступила 02.04.2024

Отправлена на доработку 04.04.2024

Принята к печати 05.04.2024

Received 02.04.2024

Revision received 04.04.2024

Accepted 05.04.2024