

ВНУТРИВИДОВЫЕ И МЕЖВИДОВЫЕ ПАТТЕРНЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МИКРОБИОТА – ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ХОЗЯИНА У ДЕТЕЙ С РАС

Тимофеева А. В., Филиппова Ю. Ю., Полякова Е. А.,
Бурмистрова А. Л.

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»,
Челябинск, Россия

Проведенный анализ корреляционных связей внутривидовых паттернов – «микроб – микроб», «микроб – эндотоксин», воспалительный потенциал хозяина «цитокин – цитокин» и межвидовых – «микроб – хозяин» демонстрирует тесные взаимоотношения между членами сообщества микробиоты тонкого кишечника как у здоровых детей, так и у детей с РАС. Статистически значимые корреляционные связи паттерна воспалительного потенциала хозяина «цитокин – цитокин» и паттерна межвидовых связей «микроб – хозяин» зарегистрированы только в группе детей с РАС.

Ключевые слова: микробиота тонкого кишечника, провоспалительные цитокины, расстройства аутистического спектра (РАС)

Введение. Расстройства аутистического спектра (РАС) относятся к гетерогенной группе нарушений нейроразвития, которые охватывают около 1-2% в генеральной популяции [4] и проявляются разнообразными системными метаболическими и иммунными аномалиями, охватывающими многие органы, в т.ч., с высокой частотой, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), что находит отражение в функциональных нарушениях, недостаточности процессов детоксикации и дисбиотических сдвигах структуры и композиции кишечной микробиоты. Результаты экспериментальных работ свидетельствуют, что изменения, касающиеся оси микробиота – кишечник, ассоциированы с трансформацией вариаций комплексного поведения, включая агрессию, низкую коммуникабельность, снижение когнитивных способностей, памяти, изменчивое настроение, раздражительность и т.д. [1]. Как обсуждается в последние годы, кишечная микробиота способна влиять практически на все функции организма, выступать в качестве модулятора пластичности мозга и в целом поведения персоны [3]. Не вызывает сомнения, что различия в развитии воспалительных и нейроэндокринных способностей организма, в соавторстве с микробиомом кишечника, могут

быть тесно связаны с различной чувствительностью популяции нервных и глиальных клеток к пре- и постанатальным стрессорам (инфекционным, иммунным) и влиять на фенотическую экспрессию аутизма [2]. Ранее нами была показана ассоциация повышенных уровней ИЛ-1 β и АКТГ в плазме крови детей с РАС, что, возможно, свидетельствует о взаимозависимых дестабилизационных процессах в классической регуляторной оси иммунная – нейроэндокринная системы (провоспалительные цитокины – гормоны стресса).

В данной работе мы оценили корреляцию между системным воспалительным потенциалом организма и структурой сообщества микробиоты тонкого кишечника у детей с РАС.

Материалы и методы. Было обследовано 25 детей с РАС: 21 мальчик (81%) и 4 девочки (19%), находящихся на реабилитации в социально-реабилитационном центре «Здоровье» г. Челябинск. Девочки не были включены в исследование, в связи с их малым количеством, т.к. особенность распределения данного заболевания по полу составляет 4:1 (4 мальчика: к 1 девочке). Возраст обследованных детей составил от 3 до 11 лет. Отбор детей проводился врачом – психиатром центра «Здоровье». Для оценки клинико-динамических характеристик

состояния были использована оценочная шкала CARS (Childhood Autism Rating Scale). В качестве группы контроля было обследовано 16 условно-здоровых детей соответствующего возраста. В исследование не были включены дети в периоды болезни и ранней ремиссии после острых респираторно-вирусных заболеваний. У всех родителей получено информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена этическим комитетом Челябинского государственного университета (протокол № 1 от 16.05.2016.). Для изучения микроэкологии тонкого кишечника был использован метод газового хромато-масс-спектрометрического определения микроорганизмов по количественному содержанию специфических микробных маркеров (карбоновые кислоты, альдегиды, стерины, стеролы) в периферической крови. Уровень цитокинов: IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-10 (ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск) определяли в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей. Для определения корреляционных связей между показателями микробиоты и воспалительным потенциалом организма использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты. Анализ корреляций между структурой микробного сообщества тонкого кишечника и системным воспалительным потенциалом организма больных РАС и здоровых детей позволил выделить паттерны взаимосвязей: 1) внутривидовых – «микроб – микроб», «микроб – эндотоксин», 2) воспалительный потенциал хозяина «цитокин – цитокин», 3) межвидовых – «микроб – хозяин» (провоспалительный потенциал).

Установлено. Каждая группа детей (здоровые/больные) презентовала свои, характерные для нее, паттерны взаимодействий: «микроб – микроб». В группе здоровых детей наибольшее количество корреляционных связей было характерно для *Bifidobacterium spp.*: одна отрицательная – с *Lactobacillus spp.* и две положительных – с *Propionibacterium spp.* и *Eubacterium spp.* (отдел *Fermicutes*). *Lactobacillus spp.* продемонстрировала значимые положительные корреляционные связи с *Prevotella spp.* (отдел *Bacteroidetes*) и *Clostridium spp.* Кроме того, установлено наличие значимых положительных корреляционных связей между некоторыми членами микробного сообщества и уровнем эндотоксина: *Lactobacillus spp.* – эндотоксин;

с микроорганизмами отдела *Bacteroidetes* (представленными *Prevotella spp.*) – эндотоксин и кластерами *Clostridium spp.* – эндотоксин. Оценка корреляционных связей паттерна воспалительный потенциал хозяина «цитокин – цитокин» и межвидовых – паттерна «микроб – хозяин» не продемонстрировала значимых взаимодействий.

У детей с РАС основу паттерна корреляционных взаимодействий «микроб – микроб» образовывали *Bifidobacterium spp.* – *Clostridium spp.*; *Lactobacillus spp.* – *Eubacterium spp.*; *Lactobacillus spp.* – *Prevotella spp.*; и микроорганизмы типа *Actinobacteria* (*Propionibacterium spp.*) – *Prevotella spp.* Все связи положительные. Кроме того, *Prevotella spp.* участвовала в образовании положительных корреляционных связей с эндотоксином. В паттерне взаимодействий, отражающих воспалительный потенциал хозяина, была определена положительная корреляционная связь IL-1 β – IL-10. И одна значимая корреляционная отрицательная связь присутствовала в паттерне «микроб – хозяин» – эндотоксин – IL-6.

Заключение. Анализ корреляционных связей различных паттернов продемонстрировал тесные взаимоотношения между членами сообщества микробиоты тонкого кишечника как у здоровых детей, так и у детей с РАС. Но у здоровых детей доминантным представителем среди членов микробного сообщества по количеству образуемых связей выступает *Bifidobacterium spp.*, а у больных – *Lactobacillus spp.* и *Prevotella spp.* Только две пары положительных связей были общими в двух группах детей: *Lactobacillus spp.* – *Prevotella spp.* и *Prevotella spp.* – эндотоксин. Статистически значимые корреляционные связи паттерна воспалительный потенциал хозяина «цитокин – цитокин» зарегистрированы только в группе детей с РАС – IL-1 β – IL-10 (положительная корреляционная связь). Так же как и в паттерне межвидовых связей «микроб – хозяин» только у детей с РАС существует значимая отрицательная корреляционная связь эндотоксин – IL-6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang L., Conlon M. A., Christophersen C. T., Sorich M. J., Andley M. T., Gastrointestinal microbiota and metabolite biomarkers in children with autism spectrum disorders. *Biomark Med* 2014, 8 (3), 331-344.

2. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013, 13(10), 701-712.
3. Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S., Sharon G., Hyde E.R., et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013, 155 (7), 1451-1463.
4. Bradley J. Ferguson, Sarah Marler, Lily L. Altstein, Evon Batey Lee, Micah O. Mazurek, et al. Associations between cytokines, endocrine stress response, and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder. *Brain Behav. Immun.* 2016, 58, 57-62.

INTRASPECIFIC AND INTERSPECIFIC PATTERNS OF MICROBIOTA – INFLAMMATORY HOST POTENTIAL INTERACTIONS IN CHILDREN WITH ASD

**Timofeeva A. V., Filippova Yu. Yu., Polyakova E. A.,
Burmistrova A. L.**

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Analysis of correlation links of intraspecies patterns – “microbe – microbe”, “microbe – endotoxin”, inflammatory potential of the host “cytokine – cytokine” and interspecies – “microbe – host” demonstrates close relationships between members of the small intestine microbiota community in healthy children and in children with ASD. Statistically significant correlations of the pattern of the inflammatory potential of the cytokine-cytokine host and of the pattern of interspecies links “microbe – host” were registered only in the group of children with ASD.

Key words: small intestine microbiota, proinflammatory cytokines, autism spectrum disorders (ASD)

СУРФАКТАНТ ЛЕГКИХ И ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ ПРИ НЕЙРОИММУННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ЧЕРНУЮ СУБСТАНЦИЮ МОЗГА

Тимофеева М. Р., Лукина С. А.

*ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»,
Ижевск, Россия*

В каскаде явлений, ведущих к развитию дизрегуляторной патологии, важное место отводится изменению активности структур мозга, в том числе, вследствие их иммунного повреждения, стимуляции или блокады. Введение антиинтимальных антител в черную субстанцию сопровождается снижением эффективности механизмов органной резистентности в системе внешнего дыхания, что проявляется в ухудшении биофизических свойств сурфактанта и в уменьшении числа и активности фагоцитирующих альвеолярных макрофагов.

Ключевые слова: черная субстанция, антиинтимальные антитела, альвеолярные макрофаги, сурфактант легких

В каскаде явлений, ведущих к развитию дизрегуляторной патологии, важное место отводится изменению активности структур мозга, в том числе, вследствие их иммунного повреждения, стимуляции или блокады [1]. Проявлением дизрегуляторных расстройств является не только формирование висцеросоматической патологии, но и изменение им-