

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 579.61

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-16-30>

### **ВЛИЯНИЕ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА НА ТЕЧЕНИЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Элина Олеговна Григорьянц, Юлия Вячеславовна Червинец,  
Вячеслав Михайлович Червинец, Elizaveta Sergeevna Rummyantseva  
Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

*Аннотация.* Представлен обзор исследований, разъясняющих механизмы, с помощью которых кишечная микробиота, ее метаболиты и мозг взаимодействуют, влияя на патогенез и клинику расстройств аутистического спектра. Более глубокое понимание взаимодействий оси «кишечник – мозг» может стать основой для новых методов лечения, направленных на облегчение симптоматики у детей с расстройствами аутистического спектра.

*Ключевые слова:* расстройства аутистического спектра, микробиота кишечника, дисбиоз, ось «кишечник – мозг», микробные метаболиты, дети

*Для цитирования:* Григорьянц Э. О., Червинец Ю. В., Червинец В. М., Румянцева Е. С. Влияние дисбиоза кишечника на течение расстройств аутистического спектра у детей: обзор литературы // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 4. С. 16–30. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-16-30>.

## SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

### **INFLUENCE OF INTESTINAL DYSBIOSIS ON THE COURSE OF AUTHISTIC SPECTRUM: LITERATURE REVIEW**

Elina O. Grigoryants, Yulia V. Chervinets,  
Vyacheslav M. Chervinets, Elizaveta S. Rummyantseva  
Tver State Medical University, Tver, Russia

*Abstract.* The article presents a review of studies elucidating the mechanisms by which the gut microbiota, its metabolites, and the brain interact to influence the pathogenesis and clinical presentation of autism spectrum disorders. A deeper understanding of gut-brain axis interactions could provide the basis for new therapies aimed at alleviating symptoms in children with autism spectrum disorders.

*Key words:* autism spectrum disorders, intestinal microbiota; dysbiosis, gut-brain axis, microbial metabolites, children

*For citation:* Grigoryants E. O., Chervinets Yu. V., Chervinets V. M., Rummyantseva E. S. Influence of intestinal dysbiosis on the course of authistic spectrum: literature review. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (4): 16–30. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-16-30> (In Russ.).

**Введение.** Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой психическое расстройство, которое характеризуется нарушением социальной коммуникации и взаимодействия, ограниченными и повторяющимися моделями поведения и неравномерным интеллектуальным развитием [1]. В последние десятилетия заболеваемость РАС во всём мире неуклонно растёт. Первые исследования, проведенные в Европе и США в 1960–1970-х гг., оценивали распространенность данного заболевания в диапазоне от 2 до 4 случаев на 10 тыс. детей [2, 3]. После расширения в 1980–1990-х гг. диагностических критериев РАС исследования их распространенности показали значительное увеличение числа случаев в популяции. В начале XXI в. оценки распространенности аутистических расстройств в США находились уже в диапазоне от 3,3 до 10,6 случаев на 1 тыс. детей [2]. В 2020 г. в США,

согласно оценкам сети мониторинга аутизма и нарушений развития CDC (ADDM), у 1 из 36 детей в возрасте 8 лет были выявлены РАС [1]. Тенденция к увеличению распространенности аутистических расстройств фиксируется и в России. Общая численность лиц с РАС, согласно Всероссийскому мониторингу 2018 г., составила 22953 человека, зафиксировав рост численности лиц с РАС по сравнению с 2017 г. (15998 человек) на 43 % (6955 человек). При этом численность детей с РАС и частота встречаемости данного заболевания сильно отличаются в различных субъектах Российской Федерации и варьирует в диапазоне от 1 на 992 до 1 на 3092 здоровых детей, что может быть связано с различиями в уровне диагностики РАС в зависимости от региона страны [3–5].

Большинство исследователей разделяет мнение, что РАС определяются комплексным воздействием средовых и генетических факторов [6, 7]. Согласно базе данных генов РАС, созданной исследовательской программой изучения аутизма Фонда Саймонса (SFARI), на сегодняшний день выявлены генетические аномалии более чем в 1000 генах, ассоциированных с РАС. Большинство из них связаны с работой мозга и белками, которые влияют на сигнальные пути и экспрессию генов, важных для синаптической функции, убиквитинации и ремоделирования хроматина [8]. Помимо этого, воздействие вредных факторов окружающей среды во время внутриутробного развития центральной нервной системы (ЦНС) может изменить экспрессию некоторых генов, необходимых для эмбрионального развития, что приводит к повышенному риску нарушений, часто связанных с РАС [9].

Метаанализ С. Wang et al., в котором были сопоставлены данные 37634 детей с аутизмом и 12081416 детей, не страдающих этим заболеванием, показало, что от 35 до 40 % случаев аутизма могут быть объяснены генетическими факторами. Остальные 60–65 % являются результатом других факторов – пренатальных, перинатальных и постнатальных факторов окружающей среды [7]. К причинам, действующим в пренатальный период, относят возраст отца и матери на момент зачатия (более 50 лет у отца и 40 лет у матери), инфекционные заболевания матери, её образ жизни, а также нарушения, связанные с метаболизмом у родителей [7, 10]. К факторам перинатального периода, предрасполагающим к возникновению РАС, относятся способ родоразрешения, акушерские осложнения, недоношенность ребёнка, его гипоксия, низкая масса тела при рождении [7, 10]. Ранние постнатальные факторы (послеродовая инфекция, применение лекарственных средств, асфиксия при рождении и неонатальная желтуха) также связаны с риском РАС [10].

В последнее время значительное внимание уделяется дисбиотическим нарушениям кишечной микробиоты, которая способна принимать участие в проявлениях симптомов РАС. Метаанализ, объединивший девять исследований, включавших 254 пациента с РАС в возрасте от 6 до 11 лет, показал, что аутичные дети имеют изменённую бактериальную микробиоту кишечника. Эта дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является сопутствующей патологией, ассоциированной с РАС, что подразумевает потенциальную роль кишечной микробиоты в усугублении симптомов РАС [11]. Помимо дисбактериоза, у детей с РАС по сравнению с нормальной популяцией в 4 раза чаще встречаются проблемы с ЖКТ [12]. У этих детей обнаруживается широкий спектр кишечных симптомов, таких как запор, диарея, боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, тошнота, рвота, газообразование и пищевая аллергия. Эти нарушения со стороны ЖКТ могут быть связаны с изменением состава микробиоты и коррелировать с тяжестью аутизма [11, 13, 14].

**Нормальная микробиота кишечника и ее становление.** В ЖКТ обитает широкий спектр микроорганизмов, составляющих сложную микробную экосистему, известную как кишечная микробиота. Она включает в себя более 50 родов и более 800 видов бактерий, однако отдельный индивид содержит только около 160 видов бактерий, причем состав микробиома у разных людей существенно отличается и связан с изменениями окружающей среды и генетической наследственностью [15, 16].

Доминирующими типами нормофлоры кишечника являются *Firmicutes spp.* (51 %), *Bacteroidetes spp.* (41 %), *Proteobacteria spp.* (5 %), *Actinobacteria spp.* (1,8 %) и *Verrucomicrobia spp.* (1,2 %), а основными родами – *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Faecalibacterium spp.* [17–19].

Микробиота является важным функциональным органом в организме человека, оказывающим воздействие как на местные, так и на системные процессы [15, 19–21]. Представители микробиоты выполняют пищеварительную функцию, продуцируя ферменты, которые участвуют в метаболизме белков, липидов и углеводов, а также стимулируют перистальтику кишечника и оптимизируют эвакуацию кишечного содержимого [15]. Важнейшей функцией нормальной микрофлоры является формирование колонизационной резистентности, обеспечивающей постоянство видового и количественного состава микробиоты ЖКТ. Продуцируя биологически активные соединения – аминокислоты,

пептиды, гормоны, витамины группы В, витамин К, фолиевую и никотиновую кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), кишечная микробиота выполняет метаболическую и синтетическую функции [15, 20]. Кроме того, бактерии микрофлоры ЖКТ участвуют в созревании и активации клеток иммунной системы кишечника, индуцировании продукции IgA, факторов гуморального и клеточного иммунитета [15, 20, 21].

Процесс первичной микробной колонизации ЖКТ новорожденного является сложным, многофакторным и очень уязвимым. Долгое время считалось, что внутриутробная среда стерильна и плод в утробе матери полностью огражден от контакта с микроорганизмами [17, 19, 22]. Однако результаты последних исследований говорят о том, что колонизация ЖКТ человека первыми микроорганизмами начинается еще до его рождения: ученые обнаружили присутствие бактерий родов *Enterococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Leuconostoc spp.*, *Lactococcus spp.* и *Streptococcus spp.*, следы *Enterobacter spp.* и *Lactobacillus spp.* в плаценте, околоплодных водах, пуповинной крови и меконии [17, 23]. Также имеются данные о проникновении бактерий из кишечника матери к плоду посредством кровотока как результат внутриутробной бактериальной транслокации [24].

Важным фактором, определяющим ранний состав микробиоты кишечника, признается способ родоразрешения. Контакт с вагинальной и кишечной микробиотой матери при естественном способе родоразрешения приводит к колонизации кишечника новорожденного бактериями родов *Lactobacillus spp.*, *Prevotella spp.* и *Sneathia spp.*, которые входят в состав микрофлоры влагалища матери. При оперативном родоразрешении путем кесарева сечения первичным источником колонизации кишечника новорожденных является кожный микробиом матери и медперсонала, представленный в основном бактериями родов *Propionibacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Clostridium spp.* и *Streptococcus spp.* [25, 26]. Кроме того, у таких детей микробиота ЖКТ представлена меньшим разнообразием видов бактерий и по сравнению с кишечной микрофлорой детей, рожденных естественным путем, содержит низкое количество бифидобактерий и бактериоидов [17].

В дальнейшем на становление и развитие микробиома младенца большое влияние оказывает тип вскармливания [27]. Микробный спектр кишечника детей, которые находятся на грудном вскармливании, характеризуется выраженным разнообразием. Наряду с представителями бифидобактерий (*B. breve*, *B. bifidum*, *B. longum*), составляющими до 60–90 % от общей фекальной микробиоты, выделяются представители родов *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Veillonella spp.* [28]. В микробиоценозе ЖКТ у детей на искусственном вскармливании преобладают представители *Bacteroides spp.* и *Clostridium spp.*, а также *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* и *Enterobacteriaceae spp.*, колонизация бифидобактериями происходит позднее [28]. С введением прикорма кишечная микробиота грудного ребенка существенно меняется: по мере увеличения в рационе твердой пищи микрофлора становится более разнообразной, растет количество бактерий рода *Bacteroides spp.* и анаэробных грамположительных кокков (*Peptococcus spp.* and *Peptostreptococcus spp.*), меняется внутривидовой состав определенных бактерий [17]. В дошкольный период (от 1 до 3 лет) окончательно формируется микробиом ребенка, происходит относительная стабилизация микробного состава, который сохраняется в течение всей жизни индивида.

Таким образом, формирование кишечной микрофлоры ребенка, от которой во многом зависит состояние его здоровья в течение всей жизни, начинается еще внутриутробно и является длительным, сложным и мультифакторным процессом. Нарушение микробиоты ребенка при ее становлении может быть вызвано воспалительными заболеваниями кишечника, искусственным вскармливанием, лечением антибактериальными препаратами, санитарно-гигиеническими условиями окружающей среды и другими причинами. В дальнейшем эти изменения микробиоты ЖКТ ребенка могут быть ассоциированы с развитием или усугублением различных патологических состояний в организме, в том числе и РАС.

**Микробиота кишечника у детей с РАС.** У детей с РАС часто наблюдается дисбиоз разной степени выраженности, характеризующийся снижением общего бактериального разнообразия, увеличением патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. По данным мета-анализа 2020 г., который включает в себя 18 исследований, оценивающих в общей сложности 493 ребенка с РАС и 404 ребенка из контрольной группы, микробиота детей обеих групп состоит в основном из *Bacteroidetes spp.*, *Firmicutes spp.* и *Actinobacteria spp.*, при этом их процентное содержание в исследуемых группах отличается [29]. Представители *Bacteroidetes spp.* составляют 14,33 % у детей с РАС и 10,97 % в контрольной группе, *Firmicutes spp.* – 13,42 % у детей с РАС и 10,77 % в контрольной группе. Мета-анализ актинобактерий показал несущественные различия между детьми с РАС и контрольной группой [29].

Анализ состава микробиоты на родовом уровне также говорит о ее количественном и качественном изменении при РАС. Согласно результатам некоторых работ, у таких детей наблюдается увеличение числа представителей рода *Clostridium spp.*: например, исследователи R. A. Luna et al., изучив фекальную микрофлору 14 аутичных детей и 21 здорового ребенка, сообщают о более высокой частоте встречаемости бактерий *Clostridium spp.* у детей с РАС, чем в контрольной группе [25, 30, 31]. Большое количество бактерий рода *Clostridium spp.* в стуле аутичных детей подтверждает мета-анализ, в котором процентные показатели составляют 0,74 % у детей с РАС и 0,16 % в контрольной группе [29].

В ряде работ говорится о присутствии в значительном количестве *Bacteroides spp.* в фекалиях аутичных детей, чем в контрольной группе [32, 33]. Также у детей с РАС по сравнению с нейротипичными детьми отмечается рост бактерий *Lactobacillus spp.*, *Sutterella spp.*, *Collinsella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Dorea spp.*, *Caloramator spp.*, *Sarcina spp.*, *Akkermansia spp.* [29, 33, 34]. Оценив микрофлору ЖКТ 25 детей с РАС и 20 здоровых детей аналогичного возраста, H. Ding et al. сделали вывод о том, что дети с аутизмом имеют более низкие уровни в кишечнике представителей видов бифидобактерий по сравнению с контрольной группой [35]. О сниженном при аутизме уровне бактерий рода *Bifidobacterium spp.* также говорят результаты и других исследований [29, 36]. В нескольких работах сообщается о снижении при РАС числа *Prevotella spp.*, а также бактерий рода *Coprococcus spp.* И *Veillonella spp.* [34, 37, 38].

Помимо изменения бактериального состава, некоторые авторы сообщают о характерном для РАС росте дрожжевой флоры: M. R. Iovene et al. обнаружили высокую частоту присутствия *Candida spp.* у 57 % исследуемых детей с РАС [39]. Это подтверждают и работы F. Strati et al., A. S. Kantarcioglu et al, которые говорят об увеличении у аутичных детей *Candida spp.* более чем в два раза по сравнению с нейротипичными детьми [34, 40].

Многочисленные опубликованные исследования микробиоты ЖКТ детей с РАС имеют противоречивые результаты, поэтому единого мнения о точном составе кишечного микробиома, специфичного для аутичных детей, нет [11, 29, 32, 35, 38]. Однако можно сделать вывод о том, что у детей с РАС наблюдаются количественные и качественные изменения микрофлоры ЖКТ [11, 29]. Патогенез дисбиоза у аутичных детей до конца не изучен, но имеются предположения о том, что он может быть связан с поведенческими особенностями таких детей [11, 40, 41]. Зачастую родители замечают нарушение пищевого поведения у ребенка, проявляющееся избирательным аппетитом, отказом от еды, употреблением ограниченного набора продуктов и блюд [41, 42]. Критериями избирательности является текстура, цвет, температура еды, что обусловлено повышенной сенсорной чувствительностью [41–43]. Помимо этого, дети с РАС склонны к гастрономическим ритуалам – для них важны сервировка, место и время приема пищи, способ кулинарной обработки [43]. Такие изменения пищевого поведения могут приводить к дисбиозу кишечника у детей с РАС, который, по мнению многих ученых, способен принимать участие в проявлении и усугублении симптомов РАС [36, 38, 44].

**Ось «кишечник – мозг».** Сегодня имеются убедительные доказательства того, что нервная система и ЖКТ взаимодействуют через двунаправленную сеть сигнальных путей, называемую осью «кишечник – мозг» [45]. Связь между обеими частями оси осуществляется различными путями: через прямое воздействие на блуждающий нерв, посредством иммунной системы – взаимодействие микроорганизмов с иммунными клетками кишечника стимулирует регуляторные Т- и В-клетки, которые высвобождают цитокины, воздействующие на центральную нервную систему (ЦНС), а также благодаря производству микрофлорой нейроактивных метаболитов, нейротрансмиттеров, гормонов и пептидов кишечного происхождения [46, 47]. Наряду с этим микробиота поддерживает проницаемость кишечника, контролируя перемещение различных веществ в системный кровоток, регулирует проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активирует иммунные и нейрональные клетки мозга и улучшает его функции [48].

**Иммунный путь.** При дисбактериозе кишечника, встречающегося у детей с РАС, наблюдается изменение целостности кишечного барьера и увеличение его проницаемости, что способствует транслокации антигенов бактериальной клетки, нейроактивных метаболитов и токсинов, производимых микрофлорой, а также антигенов немикробного происхождения в кровоток [47]. Иммунная система реагирует на эти процессы неспецифическим образом, активируя и высвобождая провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкины-1, -6, -8, -12, -17, -18 (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и трансформирующий фактор роста- $\beta$ , которые индуцируют местные и системные воспалительные изменения [49, 50]. Провоспалительные медиаторы, а также нейроактивные бактериальные метаболиты, активируя афферентные волокна блуждающего

нерва, а также напрямую преодолевая ГЭБ, проницаемость которого может увеличиваться под влиянием измененной микрофлоры, достигают ЦНС и участвуют в нейровоспалении [49]. Нейровоспаление, которое может быть одним из механизмов в патофизиологии РАС, характеризуется реактивностью клеток микроглии и астроцитов, высокой экспрессией провоспалительных цитокинов и хемокинов [44, 51]. Эти изменения могут приводить к разрушению нейронов и синапсов между ними [44, 51]. Повреждения структур головного мозга коррелируют с тяжестью симптомов РАС и проявляются в виде когнитивных, поведенческих и коммуникативных нарушений [44, 50].

*Путь, связанный с метаболитами микробиоты.* Метаболиты микробиоты, такие как КЦЖК, фенольные соединения, свободные аминокислоты, могут влиять на ось «кишечник – мозг». Наиболее важными метаболитами, продуцируемыми микроорганизмами, являются КЦЖК. К ним относятся пропионат и ацетат, вырабатываемые в основном *Bacteroidetes spp.*, а также бутират, в производство которого основной вклад вносят представители типа *Firmicutes spp.* [25, 52, 53]. Короткоцепочечные жирные кислоты, обладающие нейроактивными свойствами, используются в метаболизме организма человека, оказывая широкий спектр действия. Они играют жизненно важную роль в кишечнике как предпочтительный источник энергии для эпителия кишечника, особенно колоноцитов (эпителия толстого кишечника), через путь  $\beta$ -окисления [52]. Также КЦЖК укрепляют барьер кишечника, действуя как соединительные сигнальные молекулы к рецепторам, связанным с G белком. Активация Gpr41 и Gpr43 рецепторов вызывает противовоспалительный иммунный ответ [54, 55]. КЦЖК могут регулировать белки плотного соединения, такие как клаудин-1 и окклюдин, которые участвуют в поддержании целостности эпителиального барьера, формируя межклеточные контакты, тем самым уменьшая повышенную проницаемость кишечника и, следовательно, препятствуя воспалительным реакциям [56]. Белки плотного соединения являются частью ГЭБ, поэтому КЦЖК также могут влиять на его проницаемость через регуляцию нервной передачи и синтез нейромедиаторов [54, 55]. В головном мозге КЦЖК способны влиять на функцию вспомогательных глиальных клеток, усиливать нейрогенез и поддерживать гомеостаз и функционирование нейронов, модулируя уровни нейромедиаторов и факторов трофики нейронов [54, 56]. Показано, что бутират изменяет уровни нейромедиаторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутамина и глутамата в гипоталамусе [56].

В работах, посвященных изучению дисбиоза кишечника, отмечаются изменения концентрации КЦЖК [11, 14, 57, 58]. Ряд авторов сообщает о повышении уровня, а другие о снижении содержания этих кислот у детей с РАС [11, 57, 58]. Преобладание в кишечнике у аутичных детей *Clostridia spp.*, *Bacteroidetes spp.*, *Desulfovibrio spp.* и *Candida spp.*, принимающих участие в брожении углеводов и пищевых волокон, приводит к увеличению уровня КЦЖК [58]. Повышенное всасывание в кишечнике из-за избыточной проницаемости способствует их утечке в системный кровоток. Эти вещества могут воздействовать на Toll-подобные рецепторы, активируя системное воспаление [59], которое, в свою очередь, критически влияет также на ЦНС. Помимо этого, попадая в головной мозг, пропионовая кислота ингибирует нейромедиатор ГАМК, снижает активность антиоксидантной системы, уровень омега-3 жирных кислот, необходимых для нормального функционирования мозга [57]. Также пропионовая кислота может играть роль в нейротоксичности, повреждая митохондриальную ДНК путем истощения аденозинтрифосфата АТФ, что приводит к дисфункции митохондрий и активации окислительного стресса в нейронах [57].

Уменьшение количества КЦЖК в кишечнике у детей с РАС может быть связано с более низким уровнем сахаролитической ферментации полезными бактериями, с уменьшением потребления растворимой клетчатки и длительным временем транспортировки химуса по кишечнику из-за запоров [14]. Снижение уровня нейроактивных кислот может приводить к генерализованному воспалению с помощью различных механизмов, а также может повышать проницаемость ГЭБ, тем самым создавая условия для воспаления компонентов нервной ткани [60]. Таким образом, измененный уровень короткоцепочечных жирных кислот потенциально может усугублять симптомы РАС.

*Путь, связанный с нейроактивными веществами.* Микробиота кишечника способна синтезировать различные нейроактивные вещества (ГАМК, глутамат, серотонин, дофамин и др.). Это еще один механизм, через который микроорганизмы могут влиять на физиологическое состояние клеток ЦНС и изменение поведения человека [61].

Глутаминовая кислота, основной возбуждающий нейромедиатор, повсеместно присутствует в ЦНС. Он играет важную роль в функционировании и дифференцировке нейронов головного мозга, а также установлении синаптических связей между ними. Глутамат участвует в общих когнитивных функциях, таких как память и обучение. В мета-анализе, проведенном Z. Zheng et al., объединившем 12 исследований, установлен достоверно более высокий уровень глутамата в крови у пациентов с РАС

по сравнению с контрольной группой, поэтому авторы предполагают, что уровень этого вещества может служить потенциальным биомаркером в диагностике РАС [62]. Избыток глутамата вызывает эффект эксайтотоксичности с последующей гибелью нейронов, в частности, наблюдается гиперактивация глутаминовых рецепторов, изменение клеточного метаболизма с развитием синаптической дисфункции, что приводит к повреждению нервных клеток, к их некрозу и апоптозу [63]. Одной из возможных причин повышенного количества глутамата у аутичных детей может быть их измененная кишечная микрофлора: согласно некоторым исследованиям, у детей с РАС отмечается рост бактерий рода *Lactobacillus spp.*, которые входят в число бактериальных штаммов, способных синтезировать глутамат [64].

Все больше данных говорит о том, что микробиота кишечника, изменяя нейромедиаторные и модулирующие пути, способна оказывать действие на глутаматергические рецепторы вдоль оси «кишечник – мозг». Это может влиять на множественные физиологические реакции как в мозге, так и в кишечнике, и эти изменения глутаматергической передачи могут иметь важные последствия в развитии патологий [65, 66]. С. Heberling и Р. Dhurjati, проанализировав ферменты, закодированные в геномной ДНК микроорганизмов, населяющих ЖКТ детей с РАС, обнаружили, что ферменты, участвующие в метаболизме глутамата, были недостаточно представлены в микробиоме аутистов по сравнению с контрольной группой, что также может приводить к накоплению глутамата [67]. В процессе метаболизма глутамата образуется ГАМК, являющаяся тормозным нейротрансмиттером в головном мозге, поэтому увеличение глутамата может приводить и к изменению содержания ГАМК в организме аутичных детей [29]. Нарушение баланса между возбуждающей (глутаматопосредованной) и тормозной (ГАМК-опосредованной) системами головного мозга может усугублять симптомы РАС, что проявляется повторяющимся поведением, нарушением социального взаимодействия, тревогой, судорожными припадками и гиперреактивностью [68].

Серотонин также является одним из основных нейромедиаторов, который регулирует настроение, эмоциональную стабильность, режим сна и играет роль в коммуникативных способностях человека. Он играет важную роль в регуляции кишечной нервной системы, иммунного ответа и целостности эпителия [69]. До 90 % серотонина вырабатывается в кишечнике энтероэндокринными клетками эпителия, которые синтезируют его из триптофана. Этот процесс регулируется микробиотой ЖКТ напрямую, через доступность триптофана, и косвенно – за счет стимуляции синтеза микробными метаболитами. Поэтому измененный состав микробиома кишечника у детей с РАС потенциально может влиять на метаболизм и концентрацию серотонина и триптофана [70]. Так, микробиота кишечника способна контролировать метаболизм триптофана вдоль кинуренинового пути, переключая метаболизм триптофана на выработку кинуренина, тем самым одновременно уменьшая уровень триптофана для синтеза серотонина в мозге [71, 72]. Снижение центрального серотонина может объяснить изменения в психоэмоциональной и когнитивной сферах при РАС, включая стереотипное поведение [73].

Некоторые представители родов *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterobacteria spp.*, *Klebsiella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Candida spp.* и *Escherichia coli* могут самостоятельно вырабатывать серотонин [74]. Высокий уровень *Clostridium spp.* в слизи кишечника детей с РАС, по мнению E. Marietta et al., а также R. A. Luna et al., приводит к увеличению концентрации серотонина в слизи кишечника, а затем и в крови [30, 75]. Увеличение содержания серотонина в крови рассматривается как биомаркер для идентификации РАС [76]. Избыток серотонина активирует местные иммунные клетки, такие как Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги, которые способны вызывать активацию провоспалительных путей и секрецию провоспалительных цитокинов [71], что может приводить к системному воспалению, в том числе и к воспалению ЦНС.

Липополисахарид (ЛПС) является основным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий, увеличение которых наблюдается при дисбиозе кишечника у детей с РАС. Например, L. Coretti et al. говорят о более высоком уровне у аутичных детей грамотрицательных бактерий *Bacteroides spp.*, особенно *B. uniformis*, *B. vulgatus* и *P. distasonis*, а также *Enterobacteriaceae spp.* и *Pasteurellaceae spp.*, принадлежащих к типу *Proteobacteria spp.* [33]. Избыточная проницаемость кишечника способствует проникновению ЛПС в кровь, о чем свидетельствуют повышенные количества ЛПС в крови людей с РАС [77, 78]. В крови ЛПС связывается с моноцитами, дендритными клетками, макрофагами и В-клетками и стимулирует их на выработку транскрипционных факторов NF-κB и AP-1. Эти транскрипционные факторы затем вырабатывают провоспалительные цитокины TNF-α, IL-1β, IL-6 и С-реактивный белок [79]. Присутствие ЛПС в клетках мозга активирует TLR4 (Toll-подобный рецептор 4), экспрессируемые клетками микроглии и астроцитами, что может увеличивать

выработку воспалительных цитокинов в ЦНС и вызывать нейровоспаление и нейродегенеративные заболевания [36]. Кроме того, ЛПС может увеличивать выработку оксида азота, супероксида, являющегося представителем свободных радикалов, и эйкозаноидов (производных арахидоновой кислоты), принимающих участие в развитии воспалительного процесса [79]. Таким образом, высокий уровень ЛПС прямо или косвенно влияет на ЦНС и может быть также ассоциирован с РАС.

**Заключение.** Высокая распространенность расстройств аутистического спектра свидетельствует о необходимости изучения этиологии и патогенеза аутизма с последующими эффективными методами его лечения. В настоящее время существует множество доказательств участия измененной кишечной микробиоты в патогенезе и клинике аутизма, хотя имеющиеся данные не позволяют точно определить характерный и уникальный профиль микробиоты аутичных детей, так как результаты противоречивы, возможно, из-за неоднородности анализируемых пациентов. Микрофлора кишечника, оказывая влияние на ось «кишечник – мозг», играет важную роль в формировании и функционировании центральной нервной системы, а также в развитии проблем со стороны желудочно-кишечного тракта. Понимание этой связи делает возможным создание методов лечения и вмешательств, которые улучшат качество жизни пациентов и их семей. На данный момент многие клинические исследования показали, что методы регуляции кишечной микробиоты обеспечивают улучшение симптомов расстройств аутистического спектра. Необходимо проведение дальнейших исследований оси «микробиота – кишечник – мозг», в которых смогут принять участие больше пациентов, с целью углубленного изучения механизмов, приводящих к патологии аутизма, и для выявления патогномичных биомаркеров и создания эффективной терапевтической стратегии.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of information.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMUE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMUE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список источников

1. Maenner M. J., Shaw K. A., Bakian A. V., Bilder D. A., Durkin M. S., Esler A., Furnier S. M., Hallas L., Hall-Lande J., Hudson A., Hughes M. M., Patrick M., Pierce K., Poynter J. N., Salinas A., Shenouda J., Vehorn A., Warren Z., Constantino, J. N., DiRienzo, M., Robert T., Fitzgerald R.T., Grzybowski A., Spivey M.H., Pettygrove S., Zahorodny W., Ali A., Andrews J. G., Baroud T., Gutierrez J., Hewitt A., Lee L-C., Lopez M, Mancilla K. C., McArthur D., Schwenk Y. D., Washington A., Williams S., Cogswell, M. E. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018 // *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*. 2021. Vol. 70 (11). P. 1–16. doi: 10.15585/mmwr.ss7011a1.
2. Zeidan J., Fombonne E., Scora J., Ibrahim A., Durkin M. S., Saxena S., Yusuf A., Shih A., Elsabbagh M. Global prevalence of autism: A systematic review update // *Autism Research*. 2022. Vol. 15 (5). P. 778–790. doi: 10.1002/aur.2696.
3. Макушкин Е. В., Макаров И. В., Пашковский В. Э. Распространенность аутизма: подлинная и мнимая // *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2019. Т. 119, № 2. С. 80–86. doi: 10.17116/jnevro201911902180. EDN CBLBDJ.
4. Устинова Н. В., Намазова-Баранова Л. С., Басова А. Я., Солошенко М. А., Вишнева Е. А., Сулейманова З. Я., Лапшин М. С. Распространенность расстройств аутистического спектра в Российской Федерации: ретроспективное исследование // *Consortium Psychiatricum*. 2022. Vol. 3, № 4. P. 28–37. doi: 10.17816/CP211. EDN SRXVPD.
5. Хаустов А. В., Шумских М. А. Организация образования обучающихся с расстройствами аутистического спектра в Российской Федерации: результаты Всероссийского мониторинга 2018 года // *Аутизм и нарушения развития*. 2019. Т. 17, № 3. С. 3–11. doi: 10.17759/autdd.2019170301.
6. Thapar A., Rutter M. Genetic Advances in Autism // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2021; 51(12):4321-4332. doi: 10.1007/s10803-020-04685-z.

7. Wang C., Geng H., Liu W., Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2017 May. Vol. 96 (18). P. e6696. doi: 10.1097/MD.0000000000006696. PMID: 28471964. PMCID: PMC5419910.
8. Arpi M. N. T., Simpson T. I. SFARI genes and where to find them; modelling Autism Spectrum Disorder specific gene expression dysregulation with RNA-seq data // *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12 (1). P. 10158. doi: 10.1038/s41598-022-14077-1.
9. Karimi P., Kamali E., Mousavi S. M., Karahmadi M. Environmental factors influencing the risk of autism // *Journal of Medical Science & Research*. 2017. Vol. 22. P. 27. doi: 10.4103/1735-1995.200272.
10. Sahana K. S., Bhat S. S., Kakunje A. Study of prenatal, natal, and neonatal risk factors associated with autism // *Indian Journal of Child Health*. 2018. Vol. 5 (1). P. 42–45. doi: 10.32677/IJCH.2018.v05.i01.010.
11. Xu M., Xu X., Li J., Li F. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in Psychiatry*. 2019. Vol. 10. P. 473. doi: 10.3389/fpsy.2019.00473.
12. Marler S., Ferguson B. J., Lee E. B., Peters B., Williams K. C., McDonnell E., Macklin E. A., Levitt P., Margolis K. G., Beversdorf D. Q., Veenstra-VanderWeele J. Association of Rigid-Compulsive Behavior with Functional Constipation in Autism Spectrum Disorder // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2017. Vol. 47 (6). P. 1673–1681. doi: 10.1007/s10803-017-3084-6.
13. Fulceri F., Morelli M., Santocchi E., Cena H., Del Bianco T., Narzisi A., Calderoni S., Muratori F. Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder // *Digestive and Liver Disease*. 2016. Vol. 48 (3). P. 248–254. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.026.
14. Vuong H. E., Hsiao E. Y. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder // *Biological Psychiatry*. 2017. Vol. 81 (5). P. 411–423. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.024.
15. Кожевников А. А., Раскина К. В., Мартынова Е. Ю., Тяхт А. В., Перфильев А. В., Драпкина О. М., Сычев Д. А., Фатхутдинов И. Р., Мусиенко С. В., Никогосов Д. А., Жегулина И. О., Бавыкина Л. Г., Каршиева А. В., Селезнева К. С., Алексеев Д. Г., Потешкин Ю. Е. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // *Русский медицинский журнал*. 2017. № 17. С. 1244–1247.
16. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // *PLoS Biology*. 2016. Vol. 14 (8). P. e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
17. Николаева И. В., Царегородцев А. Д., Шайхиева Г. С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 63, № 3. С. 13–18. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18.
18. Schroeder B. O., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease // *Nature Medicine*. 2016. Vol. 22 (10). P. 1079–1089. doi: 10.1038/nm.4185.
19. Rodríguez J. M., Murphy K., Stanton C., Ross R. P., Kober O. I., Juge N., Avershina E., Rudi K., Narbad A., Jenmalm M. C., Marchesi J. R., Collado M. C. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life // *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2015. Vol. 26. P. 26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050.
20. Попова Е. Н., Гордеев И. Г. Современные представления о микробиоте человека // *Микробиота / под ред. Е. Л. Никонова и Е. Н. Поповой*. Москва, 2019. С. 5–19.
21. Alam R., Abdolmaleky H. M., Zhou J. R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases // *American Journal of Medical Genetics*. 2017. Vol. 174 (6). P. 651–660. doi: 10.1002/ajmg.b.32567.
22. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J., Belzer C., Delgado Palacio S., Arboleya Montes S., Mancabelli L., Lugli G. A., Rodriguez J. M., Bode L., de Vos W., Gueimonde M., Margolles A., van Sinderen D., Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2017. Vol. 81 (4). P. e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
23. Ihekweazu F. D., Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease // *American Journal of the Medical Sciences*. 2018. Vol. 356 (5). P. 413–423. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.005.
24. Hansen R., Scott K. P., Khan S., Martin J. C., Berry S. H., Stevenson M., Okpapi A., Munro M. J., Hold G. L. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota // *PLoS One*. 2015. Vol. 10 (7). P. e0133320. doi: 10.1371/journal.pone.0133320.
25. Srikantha P., Mohajeri M. H. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20 (9). P. 2115. doi: 10.3390/ijms20092115.
26. MacIntyre D. A., Chandiramani M., Lee Y. S., Kindinger L., Smith A., Angelopoulos N., Lehne B., Arulkumaran S., Brown R., Teoh T. G., Holmes E., Nicholson J. K., Marchesi J. R., Bennett P. R. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. P. 8988. doi: 10.1038/srep08988.
27. Урсова Н. И. Значение грудного вскармливания для роста и развития младенца // *Альманах клинической медицины*. 2015. № 42. С. 23–37. doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-23-37.
28. Антонова Л. К., Самоукина А. М., Алексеева Ю. А., Федотова Т. А., Петрова О. А., Страхова С. С. Современный взгляд на формирование микробиоты пищеварительного тракта у детей первого года жизни. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28289> (дата обращения: 31.08.2022).



49. Garcia-Gutierrez E., Narbad A., Rodríguez J. M. Autism Spectrum Disorder Associated With Gut Microbiota at Immune, Metabolomic, and Neuroactive Level // *Frontiers in Neuroscience*. 2020 Oct 8. Vol. 14. P. 578666. doi: 10.3389/fnins.2020.578666.
50. Siniscalco D., Schultz S., Brigida A. L., Antonucci N. Inflammation and Neuro-Immune Dysregulations in Autism Spectrum Disorders // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018. Vol. 11 (2). P. 56. doi: 10.3390/ph11020056.
51. Bjorklund G., Saad K., Chirumbolo S., Kern J. K., Geier D. A., Geier M. R., Urbina M. A. Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder // *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)*. 2016. Vol. 76 (4). P. 257–268. doi: 10.21307/ane-2017-025.
52. Stilling R. M., van de Wouw M., Clarke G., Stanton C., Dinan T. G., Cryan J. F. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? // *Neurochemistry International*. 2016. Vol. 99. P. 110–132. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.011.
53. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication // *Nature Reviews: Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 16 (8). P. 461–478. doi: 10.1038/s41575-019-0157-3.
54. Yarandi S. S., Peterson D. A., Treisman G. J., Moran T. H., Pasricha P. J. Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases // *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2016. Vol. 22 (2). P. 201–212. doi: 10.5056/jnm15146.
55. Obrenovich M. E. M. Leaky Gut, Leaky Brain? // *Microorganisms*. 2018. Vol. 6 (4). P. 107. doi: 10.3390/microorganisms6040107.
56. Abdellatif B., McVeigh C., Bendriss G., Chaari A. The Promising Role of Probiotics in Managing the Altered Gut in Autism Spectrum Disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21 (11). P. 4159. doi: 10.3390/ijms21114159.
57. Tran S. M., Mohajeri M. H. The Role of Gut Bacterial Metabolites in Brain Development, Aging and Disease // *Nutrients*. 2021. Vol. 13 (3). P. 732. doi: 10.3390/nu13030732.
58. Abdelli L. S., Samsam A., Naser S. A. Propionic Acid Induces Gliosis and Neuro-inflammation through Modulation of PTEN/AKT Pathway in Autism Spectrum Disorder // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9 (1). P. 8824. doi: 10.1038/s41598-019-45348-z.
59. Santocchi E., Guiducci L., Fulceri F., Billeci L., Buzzigoli E., Apicella F., Calderoni S., Grossi E., Morales M. A., Muratori F. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters // *BMC Psychiatry*. 2016. Vol. 16. P. 183. doi: 10.1186/s12888-016-0887-5.
60. Bach Knudsen K. E., Lærke H. N., Hedemann M. S., Nielsen T. S., Ingerslev A. K., Gundelund Nielsen D. S., Theil P. K., Purup S., Hald S., Schioldan A. G., Marco M. L., Gregersen S., Hermansen K. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation // *Nutrients*. 2018. Vol. 10 (10). P. 1499. doi: 10.3390/nu10101499.
61. Peralta-Marzal L. N., Prince N., Bajic D., Roussin L., Naudon L., Rabot S., Garssen J., Kraneveld A. D., Perez-Pardo P. The Impact of Gut Microbiota-Derived Metabolites in Autism Spectrum Disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22 (18). P. 10052. doi: 10.3390/ijms221810052.
62. Zheng Z., Zhu T., Qu Y., Mu D. Blood Glutamate Levels in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11 (7). P. e0158688. doi: 10.1371/journal.pone.0158688.
63. Baj A., Moro E., Bistoletti M., Orlandi V., Crema F., Giaroni C. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20 (6). P. 1482. doi: 10.3390/ijms20061482.
64. El-Ansary A. GABA and Glutamate Imbalance in Autism and Their Reversal as Novel Hypothesis for Effective Treatment Strategy // *Autizm i narušenie razvitiâ (Autism and Developmental Disorders)*. 2020. Vol. 18 (3). P. 46–63. doi: 10.17759/autdd.2020180306.
65. Mazzoli R., Pessione E. The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling // *Frontiers in Microbiology*. 2016. Vol. 7. P. 1934. doi: 10.3389/fmicb.2016.01934.
66. Miladinovic T., Nashed M. G., Singh G. Overview of Glutamatergic Dysregulation in Central Pathologies // *Biomolecules*. 2015. Vol. 5 (4). P. 3112–3141. doi: 10.3390/biom5043112.
67. Heberling C., Dhurjati P. Novel systems modeling methodology in comparative microbial metabolomics: identifying key enzymes and metabolites implicated in autism spectrum disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol. 16 (4). P. 8949–8967. doi: 10.3390/ijms16048949.
68. Perna S., Alalwan T. A., Alaali Z., Alnashaba T., Gasparri C., Infantino V., Hammad L., Riva A., Petrangolini G., Allegrini P., Rondanelli M. The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20 (20). P. 5232. doi: 10.3390/ijms20205232.
69. Mittal R., Debs L. H., Patel A. P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G., Grati M., Mittal J., Yan D., Eshraghi A. A., Deo S. K., Daunert S., Liu X. Z. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis // *Journal of Cellular Physiology*. 2017. Vol. 232 (9). P. 2359–2372. doi: 10.1002/jcp.25518.

70. Koopman N., Katsavelis D., Hove A. S. T., Brul S., Jonge W. J., Seppen J. The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22 (17). P. 9487. doi: 10.3390/ijms22179487.
71. Savino R., Carotenuto M., Polito A. N., Di Noia S., Albenzio M., Scarinci A., Ambrosi A., Sessa F., Taglia N., Messina G. Analyzing the Potential Biological Determinants of Autism Spectrum Disorder: From Neuroinflammation to the Kynurenine Pathway // *Brain Sciences*. 2020. Vol. 10 (9). P. 631. doi: 10.3390/brainsci10090631.
72. Ceppa F., Mancini A., Tuohy K. Current evidence linking diet to gut microbiota and brain development and function // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2019. Vol. 70 (1). P. 1–19. doi: 10.1080/09637486.2018.1462309.
73. Благодравова А. С., Жилиева Т. В., Квашнина Д. В. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 2. Ось кишечник – мозг в патогенезе расстройств аутистического спектра // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021. Т. 98, № 2. С. 221–230. doi: 10.36233/0372-9311-83.
74. Scriven M., Dinan T. G., Cryan J. F., Wall M. Neuropsychiatric Disorders: Influence of Gut Microbe to Brain Signalling // *Diseases*. 2018. Vol. 6 (3). P. 78. doi: 10.3390/diseases6030078.
75. Marietta E., Horwath I., Taneja V. Microbiome, Immunomodulation, and the Neuronal System // *Neurotherapeutics*. 2018. Vol. 15 (1). P. 23–30. doi: 10.1007/s13311-017-0601-4.
76. Muller C. L., Anacker A. M. J., Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models // *Neuroscience*. 2016. Vol. 321. P. 24–41. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.010.
77. Fond G., Boukouaci W., Chevalier G., Regnault A., Eberl G., Hamdani N., Dickerson F., Macgregor A., Boyer L., Dargel A., Oliveira J., Tamouza R., Leboyer M. The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review // *Pathologie-biologie (Paris)*. 2015. Vol. 63 (1). P. 35–42. doi: 10.1016/j.patbio.2014.10.003.
78. Mangiola F., Ianiro G., Franceschi F., Fagioli S., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders // *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22 (1). P. 361–368. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.361.
79. Rhee S. H. Lipopolysaccharide: basic biochemistry, intracellular signaling, and physiological impacts in the gut // *Intestinal Research*. 2014. Vol. 12 (2). P. 90–95. doi: 10.5217/ir.2014.12.2.90.

## References

- Maenner M. J., Shaw K. A., Bakian A. V., Bilder D. A., Durkin M. S., Esler A., Furnier S. M., Hallas L., Hall-Lande J., Hudson A., Hughes M. M., Patrick M., Pierce K., Poynter J. N., Salinas A., Shenouda J., Vehorn A., Warren Z., Constantino, J. N., DiRienzo, M., Robert T., Fitzgerald R.T., Grzybowski A., Spivey M. H., Pettygrove S., Zahorodny W., Ali A., Andrews J. G., Baroud T., Gutierrez J., Hewitt A., Lee L.-C., Lopez M., Mancilla K. C., McArthur D., Schwenk Y. D., Washington A., Williams S., Cogswell, M. E. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*. 2021; 70 (11): 1–16. doi: 10.15585/mmwr.ss7011a1.
- Zeidan J., Fombonne E., Scora J., Ibrahim A., Durkin M. S., Saxena S., Yusuf A., Shih A., Elsabbagh M. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*. 2022; 15 (5): 778–790. doi: 10.1002/aur.2696.
- Makushkin E. V., Makarov I. V., Pashkovskiy V. E. The prevalence of autism: genuine and imaginary. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni C. C. Korsakova = S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119 (2): 80–86. doi: 10.17116/jnevro201911902180 (In Russ.).
- Ustinova N. V., Namazova-Baranova L. S., Basova A. Ya., Soloshenko M. A., Vishneva E. A., Suleymanova Z. Y., Lapshin M. S. The Prevalence of Autism Spectrum Disorders in the Russian Federation: A Retrospective Study. *Consortium Psychiatricum*. 2022; 3 (4): 28–37. doi: 10.17816/CP211. EDN SRXVPD.
- Hautov A. V., Shumskih M. A. Organization of education of students with autism spectrum disorders in the Russian Federation: results of the 2018 All-Russian monitoring. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and developmental disorders*. 2019; 17 (3): 3–11. doi: 10.17759/autdd.2019170301 (In Russ.).
- Thapar A., Rutter M. Genetic Advances in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2021; 51 (12): 4321–4332. doi: 10.1007/s10803-020-04685-z.
- Wang C., Geng H., Liu W., Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May; 96 (18): e6696. doi: 10.1097/MD.0000000000006696. PMID: 28471964; PMCID: PMC5419910.
- Arpi M. N. T., Simpson T. I. SFARI genes and where to find them; modelling Autism Spectrum Disorder specific gene expression dysregulation with RNA-seq data. *Scientific Reports*. 2022; 12 (1): 10158. doi: 10.1038/s41598-022-14077-1.
- Karimi P., Kamali E., Mousavi S.M., Karahmadi M. Environmental factors influencing the risk of autism. *Journal of Medical Science & Research*. 2017; 22: 27. doi: 10.4103/1735-1995.200272.
- Sahana K. S., Bhat S. S., Kakunje A. Study of prenatal, natal, and neonatal risk factors associated with autism. *Indian Journal of Child Health*. 2018; 5 (1): 42–45. doi: 10.32677/IJCH.2018.v05.i01.010.
- Xu M., Xu X., Li J., Li F. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*. 2019; 10: 473. doi: 10.3389/fpsy.2019.00473.

12. Marler S., Ferguson B. J., Lee E. B., Peters B., Williams K. C., McDonnell E., Macklin E. A., Levitt P., Margolis K. G., Beversdorf D. Q., Veenstra-VanderWeele J. Association of Rigid-Compulsive Behavior with Functional Constipation in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2017; 47 (6): 1673–1681. doi: 10.1007/s10803-017-3084-6.
13. Fulceri F., Morelli M., Santocchi E., Cena H., Del Bianco T., Narzisi A., Calderoni S., Muratori F. Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Digestive and Liver Disease*. 2016; 48 (3): 248–254. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.026.
14. Vuong H. E., Hsiao E. Y. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*. 2017; 81 (5): 411–423. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.024.
15. Kozhevnikov A. A., Raskina K. V., Martynova E. Yu., Tyakht A. V., Perfiliev A. V., Drapkina O. M., Sychev D. A., Fatkhutdinov I. R., Musienko S. V., Nikogosov D. A., Zhegulina I. O., Bavykina L. G., Karshieva A. V., Selezneva K. S., Alekseev D. G., Poteshkin Yu. E. Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition, functions and diagnostic techniques. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2017; 17: 1244–1247 (In Russ.).
16. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*. 2016; 14 (8): e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
17. Nikolaeva I. V., Tsaregorodtsev A. D., Shaikheva G. S. Formation of the intestinal microbiota if children and the factors that influence this process. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63 (3): 13–18. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18 (in Russ.).
18. Schroeder B. O., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature Medicine*. 2016; 22 (10): 1079–1089. doi: 10.1038/nm.4185.
19. Rodríguez J. M., Murphy K., Stanton C., Ross R. P., Kober O. I., Juge N., Avershina E., Rudi K., Narbad A., Jenmalm M. C., Marchesi J. R., Collado M. C. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2015; 26: 26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050.
20. Popova E. N., Gordeev I. G. Modern ideas about human microbiota. *Microbiota*. Ed. by E. L. Nikonov and E. N. Popova. Moscow; 2019: 5–19 (in Russ.).
21. Alam R., Abdolmaleky H. M., Zhou J. R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *American Journal of Medical Genetics*. 2017; 174 (6): 651–660. doi: 10.1002/ajmg.b.32567.
22. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J., Belzer C., Delgado Palacio S., Arbolea Montes S., Mancabelli L., Lugli G. A., Rodriguez J. M., Bode L., de Vos W., Gueimonde M., Margolles A., van Sinderen D., Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2017; 81 (4): e00036–17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
23. Ihekweazu F. D., Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *American Journal of the Medical Sciences*. 2018; 356 (5): 413–423. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.005.
24. Hansen R., Scott K. P., Khan S., Martin J. C., Berry S. H., Stevenson M., Okpapi A., Munro M. J., Hold G. L. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0133320. doi: 10.1371/journal.pone.0133320.
25. Srikantha P., Mohajeri M. H. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (9): 2115. doi: 10.3390/ijms20092115.
26. MacIntyre D. A., Chandiramani M., Lee Y. S., Kindinger L., Smith A., Angelopoulos N., Lehne B., Arulkumaran S., Brown R., Teoh T. G., Holmes E., Nicholson J. K., Marchesi J. R., Bennett P. R. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Scientific Reports*. 2015; 5: 8988. doi: 10.1038/srep08988.
27. Ursova N. I. The significance of breastfeeding for the infant growth and development: a review. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015; 42: 23–37. doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-23-37 (in Russ.).
28. Antonova L. K., Samoukina A. M., Alekseeva Yu. A., Fedotova T. A., Petrova O. A., Strakhova S. S. Sovremennyy vzglyad na formirovanie mikrobioty pishchevaritelnogo trakta u detey pervogo goda zhizni = A Modern View of the Formation of the Microbiota of the Digestive Tract in Children of the First Year of Life. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28289> (accessed: 31.08.2022) (in Russ.).
29. Iglesias-Vázquez L., Van Ginkel Riba G., Arijia V., Canals J. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 792. doi: 10.3390/nu12030792.
30. Luna R. A., Oezguen N., Balderas M., Venkatachalam A., Runge J. K., Versalovic J., Veenstra-Vander Weele J., Anderson G. M., Savidge T., Williams K. C. Distinct Microbiome-Neuroimmune Signatures Correlate With Functional Abdominal Pain in Children With Autism Spectrum Disorder. *Cellular And Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 3 (2): 218–230. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.11.008.
31. Wang M., Wan J., Rong H., He F., Wang H., Zhou J., Cai C., Wang Y., Xu R., Yin Z., Zhou W. Alterations in Gut Glutamate Metabolism Associated with Changes in Gut Microbiota Composition in Children with Autism Spectrum Disorder. *mSystems*. 2019; 4 (1): e00321–18. doi: 10.1128/mSystems.00321-18.

32. Bundgaard-Nielsen C., Knudsen J., Leutscher P. D. C., Lauritsen M. B., Nyegaard M., Hagstrom S., Sorensen S. Gut microbiota profiles of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic literature review. *Gut Microbes*. 2020; 11 (5): 1172–1187. doi: 10.1080/19490976.2020.1748258.
33. Coretti L., Paparo L., Riccio M. P., Amato F., Cuomo M., Natale A., Borrelli L., Corrado G., Comegna M., Buommino E., Castaldo G., Bravaccio C., Chiariotti L., Berni Canani R., Lembo F. Gut Microbiota Features in Young Children With Autism Spectrum Disorders [published correction appears. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9: 3146. doi: 10.3389/fmicb.2018.03146.
34. Strati F., Cavalieri D., Albanese D., De Felice C., Donati C., Hayek J., Jousson O., Leoncini S., Renzi D., Calabrò A., De Filippo C. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017; 5 (1): 24. doi: 10.1186/s40168-017-0242-1.
35. Ding H., Yi X., Zhang X., Wang H., Liu H., Mou W. W. Imbalance in the Gut Microbiota of Children With Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021; 11: 572752. doi: 10.3389/fcimb.2021.572752.
36. Berding K., Donovan S. M. Diet Can Impact Microbiota Composition in Children With Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Neuroscience*. 2018; 12: 515. doi: 10.3389/fnins.2018.00515.
37. Kang D. W., Ilhan Z. E., Isern N. G., Hoyt D. W., Howsmon D. P., Shaffer M., Lozupone C. A., Hahn J., Adams J. B., Krajmalnik-Brown R. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*. 2018; 49: 121–131. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.12.007.
38. Blagonravova A. S., Zhiljaeva T. V., Kvashnina D. V. Narusheniya kishechnoy mikrobioty pri rasstroystvakh autisticheskogo spektra: novye gorizonty v poiske patogeneticheskikh podkhodov k terapii. Chast I. Osobennosti kishechnoy mikrobioty pri rasstroystvakh autisticheskogo spektra = Disturbances of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: new horizons in the search for pathogenetic approaches to therapy. Part I. Features of intestinal microbiota in autism spectrum disorders. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-kishechnoy-mikrobioty-pri-rasstroystvah-autisticheskogo-spektra-novye-gorizonty-v-poise-patogeneticheskikh-podkhodov-k> (accessed: 11.09.2022) (in Russ.).
39. Iovene M. R., Bombace F., Maresca R., Sapone A., Iardino P., Picardi A., Marotta R., Schiraldi C., Siniscalco D., Serra N., de Magistris L., Bravaccio C. Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders. *Mycopathologia*. 2017; 182 (3–4): 349–363. doi: 10.1007/s11046-016-0068-6.
40. Kantarcioglu A. S., Kiraz N., Aydin A. Microbiota-Gut-Brain Axis: Yeast Species Isolated from Stool Samples of Children with Suspected or Diagnosed Autism Spectrum Disorders and In Vitro Susceptibility Against Nystatin and Fluconazole. *Mycopathologia*. 2016; 181 (1–2): 1–7. doi: 10.1007/s11046-015-9949-3.
41. Bavykina I. A., Zvyagin A. A., Gusev K. Yu., Panina O. A. Narusheniya pishchevogo povedeniya u detey s rasstroystvami autisticheskogo spektra = Eating disorders in children with autism spectrum disorders. URL: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/708/698> (дата обращения: 12.09.2022) (in Russ.).
42. Zvyagin A. A., Bavykina I. A., Bavykin D. V. Gastroenterological symptoms in children with autism spectrum disorders. *Voprosy detskoj dietologii = Issues of children's dietetics*. 2018; 16 (2): 52–55. doi: 10.20953/1727-5784-2018-2-52-55 (in Russ.).
43. Albickaya Zh. V., Kasimova L. N. Age-related features of eating disorders in children with early childhood autism and childhood schizophrenia. *Vestnik nevrologii, psikiatrii i neyrokhirurgii = Bulletin of neurology, psychiatry and neurosurgery*. 2017; 5–6: 5–10 (in Russ.).
44. Kern J. K., Geier D. A., Sykes L. K., Geier M. R. Relevance of Neuroinflammation and Encephalitis in Autism. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016; 9: 519. doi: 10.3389/fncel.2015.00519.
45. Forsythe P., Kunze W., Bienenstock J. Moody microbes or fecal phenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis? *BMC Medicine*. 2016; 14: 58. doi: 10.1186/s12916-016-0604-8.
46. Suganya K., Koo B. S. Gut-Brain Axis: Role of Gut Microbiota on Neurological Disorders and How Probiotics/Prebiotics Beneficially Modulate Microbial and Immune Pathways to Improve Brain Functions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (20): 7551. doi: 10.3390/ijms21207551.
47. Gomez-Eguilaz M., Ramon-Trapero J. L., Perez-Martinez L., Blanco J. R. The microbiota-gut-brain axis and its great projections. *Revista de Neurologia*. 2019; 68 (3): 111–117. doi: 10.33588/rn.6803.2018223.
48. Peterson C. T. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 2020 Jan–Dec; 25: 2515690X20957225. doi: 10.1177/2515690X20957225.
49. Garcia-Gutierrez E., Narbad A., Rodríguez J. M. Autism Spectrum Disorder Associated With Gut Microbiota at Immune, Metabolomic, and Neuroactive Level. *Frontiers in Neuroscience*. 2020 Oct 8; 14: 578666. doi: 10.3389/fnins.2020.578666.
50. Siniscalco D., Schultz S., Brigida A. L., Antonucci N. Inflammation and Neuro-Immune Dysregulations in Autism Spectrum Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11 (2): 56. doi: 10.3390/ph11020056.
51. Bjorklund G., Saad K., Chirumbolo S., Kern J. K., Geier D. A., Geier M. R., Urbina M. A. Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder. *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)*. 2016; 76 (4): 257–268. doi: 10.21307/ane-2017-025.
52. Stilling R. M., van de Wouw M., Clarke G., Stanton C., Dinan T. G., Cryan J. F. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochemistry International*. 2016; 99: 110–132. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.011.

53. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nature Reviews: Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 16 (8): 461–478. doi: 10.1038/s41575-019-0157-3.
54. Yarandi S. S., Peterson D. A., Treisman G. J., Moran T. H., Pasricha P. J. Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2016; 22 (2): 201–212. doi: 10.5056/jnm15146.
55. Obrenovich M. E. M. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms*. 2018; 6 (4): 107. doi: 10.3390/microorganisms6040107.
56. Abdellatif B., McVeigh C., Bendriss G., Chaari A. The Promising Role of Probiotics in Managing the Altered Gut in Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (11): 4159. doi: 10.3390/ijms21114159.
57. Tran S. M., Mohajeri M. H. The Role of Gut Bacterial Metabolites in Brain Development, Aging and Disease. *Nutrients*. 2021; 13 (3): 732. doi: 10.3390/nu13030732.
58. Abdelli L. S., Samsam A., Naser S. A. Propionic Acid Induces Gliosis and Neuro-inflammation through Modulation of PTEN/AKT Pathway in Autism Spectrum Disorder. *Scientific Reports*. 2019; 9 (1): 8824. doi: 10.1038/s41598-019-45348-z.
59. Santocchi E., Guiducci L., Fulceri F., Billeci L., Buzzigoli E., Apicella F., Calderoni S., Grossi E., Morales M. A., Muratori F. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry*. 2016; 16: 183. doi: 10.1186/s12888-016-0887-5.
60. Bach Knudsen K. E., Lærke H. N., Hedemann M. S., Nielsen T. S., Ingerslev A. K., Gundelund Nielsen D. S., Theil P. K., Purup S., Hald S., Schioldan A. G., Marco M. L., Gregersen S., Hermansen K. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1499. doi: 10.3390/nu10101499.
61. Peralta-Marzal L. N., Prince N., Bajic D., Roussin L., Naudon L., Rabot S., Garssen J., Kraneveld A. D., Perez-Pardo P. The Impact of Gut Microbiota-Derived Metabolites in Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (18): 10052. doi: 10.3390/ijms221810052.
62. Zheng Z., Zhu T., Qu Y., Mu D. Blood Glutamate Levels in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0158688. doi: 10.1371/journal.pone.0158688.
63. Baj A., Moro E., Bistoletti M., Orlandi V., Crema F., Giaroni C. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (6): 1482. doi: 10.3390/ijms20061482.
64. El-Ansary A. GABA and Glutamate Imbalance in Autism and Their Reversal as Novel Hypothesis for Effective Treatment Strategy. *Autizm i narušenie razvitiã (Autism and Developmental Disorders)*. 2020; 18 (3): 46–63. doi: 10.17759/autdd.2020180306.
65. Mazzoli R., Pessione E. The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7: 1934. doi: 10.3389/fmicb.2016.01934.
66. Miladinovic T., Nashed M. G., Singh G. Overview of Glutamatergic Dysregulation in Central Pathologies. *Biomolecules*. 2015; 5 (4): 3112–3141. doi: 10.3390/biom5043112.
67. Heberling C., Dhurjati P. Novel systems modeling methodology in comparative microbial metabolomics: identifying key enzymes and metabolites implicated in autism spectrum disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16 (4): 8949–8967. doi: 10.3390/ijms16048949.
68. Perna S., Alalwan T. A., Alaali Z., Alnashaba T., Gasparri C., Infantino V., Hammad L., Riva A., Petrangolini G., Allegrini P., Rondanelli M. The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (20): 5232. doi: 10.3390/ijms20205232.
69. Mittal R., Debs L. H., Patel A. P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G., Grati M., Mittal J., Yan D., Eshraghi A. A., Deo S. K., Daunert S., Liu X. Z. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *Journal of Cellular Physiology*. 2017; 232 (9): 2359–2372. doi: 10.1002/jcp.25518.
70. Koopman N., Katsavelis D., Hove A. S. T., Brul S., Jonge W. J., Seppen J. The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (17): 9487. doi: 10.3390/ijms22179487.
71. Savino R., Carotenuto M., Polito A. N., Di Noia S., Albenzio M., Scarinci A., Ambrosi A., Sessa F., Tartaglia N., Messina G. Analyzing the Potential Biological Determinants of Autism Spectrum Disorder: From Neuroinflammation to the Kynurenine Pathway. *Brain Sciences*. 2020; 10 (9): 631. doi: 10.3390/brainsci10090631.
72. Ceppa F., Mancini A., Tuohy K. Current evidence linking diet to gut microbiota and brain development and function. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2019; 70 (1): 1–19. doi: 10.1080/09637486.2018.1462309.
73. Blagonravova A. S., Zhilyaeva T. V., Kvashnina D. V. Dysbiosis of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: new horizons in search for pathogenetic approaches to therapy. Part 2. Gut–brain axis in pathogenesis of autism spectrum disorders. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021; 98 (2): 221–230. doi: 10.36233/0372-9311-83 (In Russ.).
74. Scriven M., Dinan T. G., Cryan J. F., Wall M. Neuropsychiatric Disorders: Influence of Gut Microbe to Brain Signalling. *Diseases*. 2018; 6 (3): 78. doi: 10.3390/diseases6030078.

75. Marietta E., Horwath I., Taneja V. Microbiome, Immunomodulation, and the Neuronal System. *Neurotherapeutics*. 2018; 15 (1): 23–30. doi: 10.1007/s13311-017-0601-4.
76. Muller C. L., Anacker A. M. J., Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models. *Neuroscience*. 2016; 321: 24–41. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.010.
77. Fond G., Boukouaci W., Chevalier G., Regnault A., Eberl G., Hamdani N., Dickerson F., Macgregor A., Boyer L., Dargel A., Oliveira J., Tamouza R., Leboyer M. The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathologie-biologie (Paris) = Pathologists-biologists (Paris)*. 2015; 63 (1): 35–42. doi: 10.1016/j.patbio.2014.10.003.
78. Mangiola F., Ianiro G., Franceschi F., Fagioli S., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22 (1): 361–368. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.361.
79. Rhee S. H. Lipopolysaccharide: basic biochemistry, intracellular signaling, and physiological impacts in the gut. *Intestinal Research*. 2014; 12 (2): 90–95. doi:10.5217/ir.2014.12.2.90.

#### **Информация об авторах**

*Э. О. Григорьяни*, старший преподаватель кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0003-4712-3043, e-mail: lina.grigi@gmail.com;

*Ю. В. Червинец*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0001-9209-7839, e-mail: julia\_chervinets@mail.ru;

*В. М. Червинец*, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0001-5304-1963, e-mail: chervinets@mail.ru;

*Е. С. Румянцева*, ординатор кафедры поликлинической педиатрии и неонатологии, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0002-3870-5765, e-mail: rum.els@yandex.ru.

#### **Information about the authors**

*E. O. Grigoryants*, Assistant of the Department microbiology, virology with course of immunology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0003-4712-3043, e-mail: lina.grigi@gmail.com;

*Yu. V. Chervinets*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department microbiology, virology with course of immunology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0001-9209-7839, e-mail: julia\_chervinets@mail.ru;

*V. M. Chervinets*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department microbiology, virology with course of immunology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0001-5304-1963, e-mail: chervinets@mail.ru;

*E. S. Rumyantseva*, Resident of the Department polyclinic pediatrics and neonatology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0002-3870-5765, e-mail: rum.els@yandex.ru.

---

Статья поступила в редакцию 08.11.2023; одобрена после рецензирования 09.09.2024; принята к публикации 27.09.2024.

The article was submitted 08.11.2023; approved after reviewing 09.09.2024; accepted for publication 27.09.2024.