

Особливості цереброінтестинальної взаємодії у дітей з розладами аутистичного спектра

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2022;17(1):11-17. doi: 10.22141/2224-0551.17.1.2022.1486

Резюме. Актуальність. Взаємодія між центральною та ентеральною нервовими системами у дітей з розладами аутистичного спектра (РАС) визначає патофізіологічні механізми коморбідної патології травного тракту. **Мета:** аналіз цереброінтестинальної взаємодії з урахуванням ролі нейромедіаторів NSE та S-100 у дітей з РАС. **Матеріали та методи.** Обстежено 66 дітей із діагнозом РАС, з яких 45 мали супутні функціональні розлади органів травлення (ФРОТ), діагностовані відповідно до Римських критеріїв IV. Клінічні прояви РАС оцінювались за шкалою CARS. Сироваткову концентрацію нейромедіаторів вимірювали імунохімічним методом. Дослідження проведено із дотриманням принципів біоетики. **Результати.** За отриманими даними, у 68,2 % дітей з РАС виявлено супутні ФРОТ, серед яких функціональні розлади біліарного тракту (ФРБТ) становили 22,7 %, синдром подразненого кишечника (СПК) — 27,3 %, синтропні варіанти — 18,2 %. У ході дослідження простежено асоціації між тяжкістю перебігу РАС та наявністю ФРОТ, а саме СПК ($p = 0,004$), ФРБТ ($p = 0,009$), синтропними варіантами ФРОТ ($p = 0,041$). Перебіг РАС у дітей з ФРОТ супроводжувався підвищенням сироваткової концентрації NSE та S-100. При цьому рівень протеїну S-100 корелював із клінічними проявами ФРОТ (при СПК $r = 0,34$, при синтропії $r = 0,48$). **Висновки.** Особливості цереброінтестинальної взаємодії при РАС визначають високу частоту ФРОТ з переважанням СПК. Супутня патологія впливає на клінічні прояви РАС, обтяжуючи їх перебіг, особливо при синтропних ФРОТ. Залучення ентерогліальних структур за умов супутніх ФРОТ при РАС супроводжується підвищенням рівня нейромедіаторів NSE та S-100. Показано діагностичну значущість протеїну S-100 при СПК у дітей з РАС.

Ключові слова: діти; розлади аутистичного спектра; нейромедіатори; ентеральна нервова система

Вступ

Розлад аутистичного спектра (РАС) — це генетично обумовлений стан, при якому виникає дисрегуляція вегетативної іннервації, дискоординована робота імунної системи, порушення метаболічних процесів, зміни функціональної активності мікробіому, що призводить до психоповедінкових та когнітивних змін [7, 21].

Сучасні наукові дослідження висвітлюють тісний двонаправлений взаємозв'язок між мозком та травною системою — вісь «мозок — кишечник — мікробіом» [17, 18]. Особливості взаємодії між центральною та ентеральною нервовими системами, з урахуванням притаманних РАС реакцій вегетативної дезадаптації,

підвищеної сенситивності, ендогенного стресу, специфічних особистісних характеристик, харчової поведінки, вказують на виняткову значущість патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при РАС [6, 16]. Процеси кишкової моторики, абсорбції, секреції та їх розлади лежать у сфері контролю автономної ентеральної нервової системи, водночас зазнаючи впливу з боку симпатичної та парасимпатичної мереж. Тому навіть за відсутності пошкодження нейрональної передачі центральна антиноцицептивна дисфункція може визначати розвиток вісцеральної гіпералгезії, яка є патогномонічною для різних типів функціональних розладів органів травлення (ФРОТ).

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Браткова Любов Бориславівна, асистент кафедри педіатрії № 2, Одеський національний медичний університет, Валіківський пров., 2, м. Одеса, 65082, Україна; e-mail: Lubaka85@ukr.net; тел. +38(063)-982-61-26

For correspondence: Lubov Bratkova, MD, Assistant at the Department of pediatrics 2, Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine; e-mail: Lubaka85@ukr.net, phone: +38(063)-982-61-26

Full list of authors information is available at the end of the article.

Отже, за оновленою версією Римських критеріїв (2016), порушення на осі «мозок — кишечник» вважається основним підґрунтям для розвитку ФРОТ.

Доведені загальні механізми патогенезу також пояснюють виникнення синдрому перехреста функціональних порушень, що характеризується одночасним перебігом кількох функціональних розладів або переходом з одного в інший. Літературні дані свідчать про високу частоту виявлення синтропних (перехресних) функціональних розладів ШКТ: у переважній більшості пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК) діагностується функціональна диспепсія, майже у половини хворих із СПК виявляються порушення моторної функції біліарного тракту [28, 25]. Синтропія при ФРОТ асоціюється з більш тяжкими клінічними проявами і формує так званий феномен взаємного обтяження. Вочевидь, синтропні функціональні розлади не лише підтримують і посилюють дисрегуляцію діяльності ШКТ, а й призводять до виражених порушень у психоемоційній сфері, що за принципом порочного кола обтяжує перебіг ФРОТ, спричинює резистентність клінічної симптоматики. Означена ситуація відбивається на якості медичної допомоги, створює певні проблеми при визначенні ефективності терапевтичних заходів, що потребує пошуку та впровадження додаткових ефективних лікувально-діагностичних інструментів, зосереджених на процесах центральної та енте-ральної нейронної регуляції.

Представником центральної регуляції у кишечнику є енте-ральна нервова система (ЕНС), яка простягається від стравоходу до анального отвору і налічує в собі близько 100 млн клітин, що майже співпадає із кількістю нейронів спинного мозку, та складається з двох нервових сплетень: мейснерова та аурбахового. Високорозвинена ЕНС відіграє важливу роль у процесах регуляції гастроінтестинальної рухової та секреторної активності завдяки формуванню енте-рентеральних рефлексів і механізмів «пам'яті», синтетичній функції (вироблення близько 30 нейромедіаторів, подібних до нейромедіаторів центральної нервової системи (ЦНС)), продукції гормонів, участі в активації імунної відповіді та виникненні запальних реакцій, циркадних ритмів — можливості «занурюватись у сон» з характерною хвильовою активністю [8–10]. Структурним елементом ЕНС є гліальні клітини, що являють собою морфологічний та функціональний еквівалент астроцитів та мікроглії ЦНС і здатні експресувати низку біологічно активних метаболітів нервової системи [8–10].

Останніми роками функція енте-рентеральних гліальних клітин (ЕГК) розширилася від простої нутритивної підтримки кишкових нейронів до ролі основних учасників регуляції запальних подій у кишечнику. Подібно до астроцитів ЦНС, ЕГК фізіологічно експресують білок-нейромедіатор S-100 [10, 11, 13, 22]. У ЦНС надмірна експресія S-100 відповідає за ініціювання гліальної реакції шляхом вивільнення прозапальних медіаторів, які можуть мати шкідливий вплив на різноманітні процеси. Показано, що прозапальний ефект, опосередкований S-100, не обмежується лише мозком:

надмірна експресія S-100 пов'язана з виникненням та підтриманням запалення у кишечнику [10, 11, 13].

Поряд із S-100 важливим нейромедіатором є нейронспецифічна енолаза (NSE). Даний протеїн є формою гліколітичного ізоферменту енолази і вважається багатофункціональним білком [12, 14, 22]. Слід зазначити, що експресується NSE не лише у цитоплазмі нейронів та нейроендокринних клітинах гіпофізу, а й у щитоподібній залозі, легенях, підшлунковій залозі та кишечнику [12, 14], це вказує на його роль у багатьох патологічних процесах. На жаль, роботи, присвячені дослідженням ролі S-100 та NSE у процесах цереброінтестинальної взаємодії, досі поодинокі.

Відомо, що за умов ендегенного стресу нервові клітини потребують енергії та підвищення рівня регуляторних пептидів [19, 20]. Гіперпродукція нейромедіаторів, які беруть участь у процесах дозрівання та взаємодії нервових клітин, не лише дозволяє виявляти тонкі зсуви метаболічних розладів у нервовій системі, а й опосередковано вказує на наявність субклінічного запалення при функціональних розладах ШКТ. Означене вказує на доцільність дослідження особливостей цереброінтестинальних процесів у дітей з РАС з урахуванням показників S-100 та NSE.

Мета: аналіз цереброінтестинальної взаємодії з урахуванням ролі нейромедіаторів NSE та S-100 у дітей з РАС.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 66 дітей віком від 2 до 4 років із підтвердженим діагнозом РАС, середній вік пацієнтів становив $3,67 \pm 0,17$ року. Діти, хворі на РАС, були розподілені на 2 підгрупи: А — із супутніми ФРОТ (45 дітей), В — без супутньої патології травної системи (21 дитина). Гендерний склад досліджуваних груп виявився нерівномірним: хлопчиків було $62,10 \pm 4,85$ %, а дівчаток — $37,90 \pm 4,85$ %, $p < 0,05$. Критерії включення: підтверджений діагноз РАС, наявність інформованої згоди на участь у клінічному дослідженні. Критерії виключення: наявність органічної патології ЦНС (гостра енцефалопатія, дитячий церебральний параліч, епілепсія, генетичні захворювання з ураженням ЦНС), спадкові розлади метаболізму (фенілкетонурія, хвороба Вільсона тощо), захворювання ШКТ органічної природи (виразкова хвороба шлунка, гепатит, холецистит тощо).

Для оцінки ступеня клінічних проявів РАС у дітей було застосовано загальновизнану рейтингову шкалу Childhood autism rating scale (CARS) (Schopler et al., 1980, 1988), яка складається з 15 доменів, що характеризують поведінку, пов'язану з аутистичними розладами. Кожен домен оцінюється за шкалою від 1 до 4 балів, вищі бали вказують на більш тяжкий перебіг РАС. Сумарна кількість балів дозволяє визначити ступінь тяжкості процесу: до 30 балів — обстежена дитина перебуває в неаутичному діапазоні, 30–33 бали — аутизм легкого ступеня, 33–36 балів — аутизм середнього ступеня тяжкості, 37–60 балів — тяжкий аутизм.

Визначення сироваткової концентрації NSE та протеїну S-100 проводили імунохімічним способом із

електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) у сертифікованій лабораторії (GCLP 2011, ISO 9001:2000, сертифікат акредитації МОЗ України № 012850). Референтними показниками відповідно до стандартів лабораторії вважались: для NSE — від 0 до 16,3 нг/мл, для протеїну S-100 — від 0 до 0,105 мкг/л.

ФРОТ діагностували на підставі Римських критеріїв IV (2016). З урахуванням нововведень останнього перегляду окремо визначались явища синтропії (overlap syndrome) при ФРОТ, що характеризується залученням у патологічний процес двох і більше органів однієї системи [1, 2].

Включення дітей у дослідження здійснювалось за умов наявності письмової інформованої згоди батьків або офіційних опікунів пацієнтів, після надання детальної інформації щодо процедури та мети роботи.

Отримані цифрові дані опрацьовані статистично за допомогою комп'ютерного пакета програм Microsoft Excel. Статистична обробка даних передбачала оцінку нормальності розподілу даних. Безперервні та категоріальні змінні визначались як середнє значення (M), стандартне відхилення (m), відносне значення (%). Нормально розподілені числові змінні порівнювали із застосуванням незалежного вибіркового t-тесту. Чисельні змінні, які розподілялись ненормально, порівнювали із застосуванням U-критерію Манна — Утні. Для оцінки сили та напрямку кореляційного зв'язку розраховували коефіцієнт Спірмена (r). Під час аналізу таблиць спряженості pхп, а також при зіставленні часток у групах порівняння використовували χ^2 -критерій Пірсона та точний тест Фішера. Статистична значущість показників визначалася на рівні $p \leq 0,05$.

Результати

У $68,20 \pm 4,66\%$ обстежених дітей з РАС виявлено ФРОТ. Вивчення структури супутніх ФРОТ продемонструвало, що РАС супроводжуються переважно функціональними розладами біліарного тракту (ФРБТ) — $22,70 \pm 4,19\%$ (при цьому у $12,90 \pm 6,02\%$ ФРБТ за

панкреатичним типом розладу сфінктера Одді) та СПК — $27,30 \pm 4,46\%$ (із переважанням діареї — $18,20 \pm 3,86\%$, із переважанням запору — $9,10 \pm 2,88\%$). В окремих випадках ($18,2\%$) було діагностовано синтропні (перехресні) функціональні розлади травної системи. Так, наявні клінічні ознаки ФРБТ і СПК із запором та ФРБТ і СПК із діареєю виявлено в однакової кількості дітей з РАС ($9,10 \pm 2,88\%$) (рис. 1).

Для оцінки перебігу РАС за умов супутніх функціональних розладів органів травлення проводили порівняльний аналіз показників CARS в двох групах дітей. При цьому у групі В (РАС без супутніх ФРОТ) співвідношення легкий/середній ступінь : тяжкий ступінь становило $5,5 : 1,0$ ($85,00 \pm 3,57\%$ та $15,40 \pm 3,61\%$, $p < 0,05$), що свідчило про переважання легких форм над тяжкими.

Подібне співвідношення у групі А (РАС із супутніми ФРОТ) становило $1,0 : 2,2$ ($31,1 \pm 4,63\%$ та $68,9 \pm 4,63\%$, $p < 0,05$), що свідчило про зменшення кількості дітей з легким перебігом із одночасним збільшенням тяжких форм аутистичних розладів при супутніх ФРОТ.

Отримані результати демонстрували вірогідне переважання тяжких форм у групі А порівняно з групою В (рис. 2).

Для оцінки вираженості клінічних проявів у дітей з РАС проводили детальний аналіз за трьома доменами шкали CARS, які виявили максимальну кількість балів: емоційна відповідь, адаптація до змін та схильність до посилення нервового напруження та страхів.

При цьому у групі В не відмічалось вираженого зростання кількості балів за означеними доменами, незалежно від ступеня тяжкості РАС. Натомість у групі А кількість балів, отриманих за CARS, відповідала тяжкому перебігу РАС, що простежувалось (на рівні +4) переважно у таких доменах: підвищення емоційної відповіді — $85,00 \pm 10,50\%$, $p < 0,05$, порушення адаптації до змін — $90,00 \pm 8,83\%$, $p < 0,05$, схильність до посилення нервового напруження та страхів — $80,00 \pm 11,70\%$, $p < 0,05$.

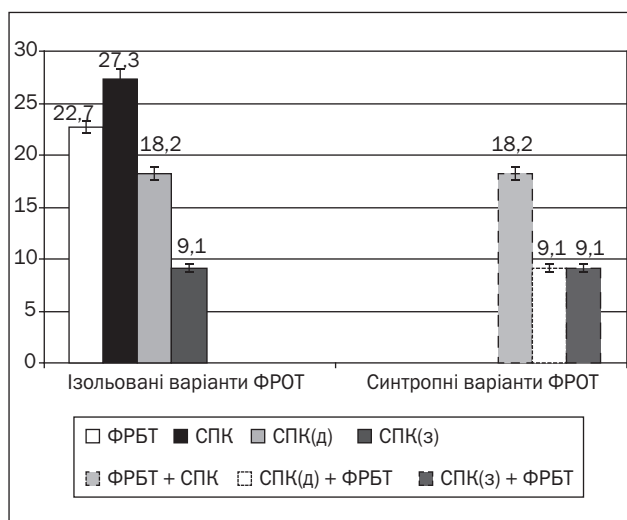


Рисунок 1. Структура та частота функціональних розладів органів травлення у дітей з РАС

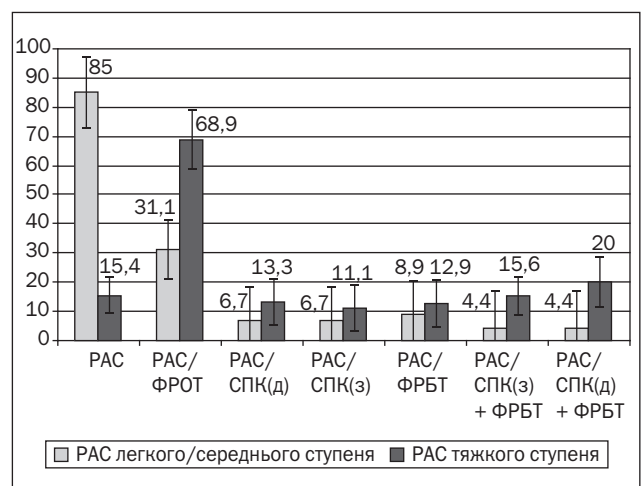


Рисунок 2. Ступені тяжкості РАС у дітей залежно від характеристик супутньої функціональної патології травної системи

Отже, за отриманими даними, перебіг РАС у дітей, які мали супутні ФРОТ, був більш тяжким. При зіставленні тяжкості аутистичних проявів у дітей груп порівняння виявлено статистично значущі відмінності залежно від варіанта ФРОТ: при СПК на рівні $p = 0,004$, при ФРБТ — $p = 0,009$, а за умов синтропії — $p = 0,041$.

У дітей групи А асоціативний зв'язок між тяжким перебігом РАС та супутніми ФРОТ було підтверджено за критерієм Кракссела — Волліса ($p < 0,001$). Характерно, що рівень асоціації варіював залежно від клінічних проявів ФРОТ і був найбільш високим при РАС із СПК ($p < 0,001$) та РАС із ФРБТ + СПК ($p < 0,001$), що збігалось із результатами аналізу шкали CARS, які демонстрували значущість (на рівні +4) доменів: підвищена емоційна відповідь — $35,71 \pm 20,50$ %, порушення адаптації — $42,00 \pm 4,94$ %, схильність до посилення нервового напруження та страхів — $57,14 \pm 21,6$ %. Вочевидь, супутні ФРОТ супроводжуються додатковими психоемоційними реакціями, що позначається на клінічних характеристиках аутистичних розладів.

Узагальнюючи особливості перебігу РАС, можна дійти висновку, що наявність синтропних ФРОТ свідчить про більш глибоке ураження на осі «мозок — кишечник», що клінічно відбивається підсиленням порушень комунікації і соціальної взаємодії, наростанням стереотипних рухів, негативізмом, а також реєструється за зсувами у психоемоційних та адаптаційних параметрах CARS.

З огляду на виявлені клінічні особливості та психоадаптаційні характеристики у дітей з РАС слід вважати, що супутні ФРОТ здатні підсилювати реакції ендогенного стресу у результаті неповного дозрівання нейрональних структур травної системи, розбалансування цереброінтестинальної взаємодії, активації прозапальних субстанцій, нейрометаболічних зсувів та процесів субклінічного запалення. Вочевидь, означені процеси супроводжуються залученням регуляторних нейромедіаторів, які можуть слугувати маркерами вираженості патологічних зсувів.

Проведений у роботі аналіз продемонстрував вірогідне підвищення рівня нейромедіаторів NSE та S-100 у дітей з РАС. При цьому детальне вивчення показників

NSE та S-100 з урахуванням супутніх ФРОТ дозволило окреслити певні особливості (табл. 1, 2).

Так, у дітей з РАС спостерігалось достеменно підвищення рівня S-100 та NSE відносно референтних показників. Співставлення означених показників у групах порівняння показало, що концентрація протеїну S-100 виявилась достеменно вищою у дітей із супутніми ФРОТ ($p < 0,05$).

У той же час рівень NSE, хоча і був дещо вищим у групі А ($20,7 \pm 7,1$ нг/мл), не виявив вірогідних відмінностей порівняно із групою В ($p = 0,163$).

Аналіз рівня нейромедіаторів у дітей з РАС залежно від нозологічної форми ФРОТ показав, що у пацієнтів із СПК спостерігалось більш істотне підвищення рівня S-100 ($0,35 \pm 0,12$ мкг/л) порівняно із ФРБТ ($0,13 \pm 0,06$ мкг/л, $p < 0,001$) (рис. 3). А за умов синтропії у дітей з РАС рівень S-100 виявився найбільш високим ($0,65 \pm 0,19$ мкг/л) і вірогідно відрізнявся від показників, отриманих при ізольованих формах, зокрема при ФРБТ ($p = 0,031$).

Проведений кореляційний аналіз підтвердив наявність прямого зв'язку між підвищенням концентрації S-100 та наявністю супутніх ФРОТ при РАС: СПК ($r = 0,34$); синтропії СПК + ФРБТ ($r = 0,48$).

При визначенні діагностичних характеристик показника S-100 у дітей з РАС було встановлено, що найбільшу діагностичну значущість за умов синтропних ФРОТ має його порогове значення (cut-off) на рівні $0,164$ мкг/л ($Se = 58,3$; $Sp = 53,7$).

Обговорення

Результати проведеного дослідження щодо цереброінтестинальної взаємодії при РАС співвідносяться із сучасними поглядами щодо важливості ідентифікації клінічних фенотипів РАС з урахуванням поєднаних станів для кращого розуміння патофізіології у різних пацієнтів та оптимізації терапевтичної тактики [3, 15, 28]. На сьогодні супутня патологія травної системи вважається найбільш поширеним соматичним станом при РАС. Результати низки масштабних досліджень вказують на запор як на основну проблему у хворих на РАС із супутньою гастроентерологічною патологією [3, 4, 26]. Деякі автори навіть пропонують виділяти окре-

Таблиця 1. Рівень S-100 у групах порівняння дітей з РАС

Група	S-100 (мкг/л)				P
	Референтне значення	Me	Q ₁ -Q ₃	n	
A	$0,101 \pm 0,050$	0,190	0,120-0,580	45	< 0,001
B	$0,101 \pm 0,050$	0,123	0,078-0,154	21	

Таблиця 2. Рівень NSE у групах порівняння дітей з РАС

Група	NSE (нг/мл)				P
	Референтне значення	Me	Q ₁ -Q ₃	n	
A	$14,52 \pm 0,47$	$20,73 \pm 7,08$	18,60-22,85	45	0,163
B	$14,52 \pm 0,47$	$18,04 \pm 7,45$	14,65-21,43	21	

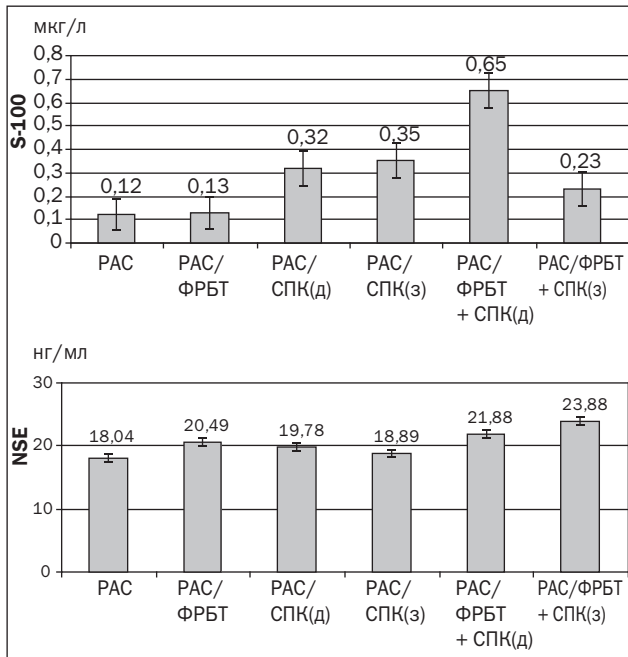


Рисунок 3. Рівень нейромедіаторів NSE та S-100 у дітей з РАС з урахуванням структури супутніх ФРОТ

мий «ендофенотип» хворих на РАС із патологією ШКТ та залучати відповідні коригуючі засоби для лікування хворих [5, 27, 28]. Особливістю даного дослідження є акцент на асоціації між синтропним характером супутньої патології ШКТ та тяжкістю перебігу.

Аналіз отриманих результатів показав підвищення концентрації NSE у всіх дітей із РАС. Ці результати можна обґрунтувати концепцією інтегративної фізіології, а саме асоціацією не тільки між нервовими, імунними процесами та травною системою, але і з метаболічною регуляцією та нейроендокринним впливом [23–25].

За умов РАС виявлено особливості концентрації нейропротеїну S-100 залежно від типу функціонального розладу ШКТ. Так, у дітей з РАС за відсутності ФРОТ рівень S-100 майже не змінювався, у дітей із ізольованим ФРБТ (без залучення кишечника) рівень S-100 значно не відрізнявся від такого, що встановлений у хворих на РАС без супутніх ФРОТ. Натомість значне підвищення рівня S-100 визначалося при аутистичних розладах, що перебігали на фоні синтропних порушень травної системи.

Отже, супутні ФРОТ обтяжують перебіг РАС у дітей, негативно впливаючи на процеси цереброінтестинальної взаємодії, що відбивається зміною концентрації регулюючих нейромедіаторів та клінічно проявляється посиленням поведінкових розладів, порушенням адаптаційних процесів, підвищенням емоційної відповіді та нервового напруження.

Висновки

1. Перебіг РАС у дітей характеризується високою частотою ($68,20 \pm 4,66$ %) функціональних розладів травної системи, у структурі яких домінують синдром подразненого кишечника ($27,30 \pm 4,46$ %), функціо-

нальні розлади біліарного тракту ($22,7 \pm 4,19$ %), синтропні функціональні порушення ($18,20 \pm 3,86$ %).

2. Наявність синтропних порушень травної системи обтяжує перебіг РАС, про що свідчить виявлений асоціативний зв'язок між ступенем тяжкості поведінкових розладів та функціональними порушеннями кишечника та біліарного тракту ($p < 0,001$).

3. Залучення ентерогліальних структур за умов супутніх ФРОТ при РАС супроводжується підвищенням рівня нейромедіаторів NSE ($p = 0,59$) та S-100 ($p < 0,001$). Показано діагностичну цінність протеїну S-100 при СПК та синтропних варіантах ФРОТ у дітей з РАС, що доводить значущість нейрональних систем у механізмах розвитку субклінічного запалення при функціональних розладах травної системи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування та проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Одеського національного медичного університету.

Інформація про внесок кожного автора. Стоєва Т.В. — дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Браткова Л.Б., Соболева Х.Б., Крилов Є.Б., Щербак І.Г. — збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка статті; Тіткова О.В. — статистична обробка отриманих даних.

References

- Drossman DA. *Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology.* 2016 Feb 19;S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
- Stoieva TV, Dzhagiashvili OV, Larionov OP, Fedin MV. *Peculiarities of syntropic functional disorders of the digestive system against the ground of connective tissue dysplasia. Deutscher Wissenschaftsher.* 2018;(1):9-13. doi: 10.19221/201813.
- Penzol MJ, Salazar de Pablo G, Llorente C, et al. *Functional Gastrointestinal Disease in Autism Spectrum Disorder: A Retrospective Descriptive Study in a Clinical Sample. Front Psychiatry.* 2019 Apr 10;10:179. doi: 10.3389/fpsy.2019.00179.
- Fulceri F, Morelli M, Santocchi E, et al. *Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. Dig Liver Dis.* 2016 Mar;48(3):248-54. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.026.
- Wasilewska J, Klukowski M. *Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks - a possible new overlap syndrome. Pediatric Health Med Ther.* 2015 Sep 28;6:153-166. doi: 10.2147/PHMT.S85717.
- Lefter R, Ciobica A, Timofte D, Stanciu C, Trifan A. *A Descriptive Review on the Prevalence of Gastrointestinal Disturbances and Their Multiple Associations in Autism Spectrum Disorder. Medicina (Kaunas).* 2019 Dec 27;56(1):11. doi: 10.3390/medicina56010011.
- Barrea C, Jadot A, Debray FG, Vrancken G, Leroy P. *Comment j'explore... un trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant [How I explore... autism spectrum disorder in a child]. Rev Med Liege.* 2021 Oct;76(10):761-767. (in French).

8. Grubišić V, Gulbransen BD. Enteric glia: the most alimentary of all glia. *J Physiol*. 2017 Jan 15;595(2):557-570. doi: 10.1113/JP271021.
9. Vergnolle N, Cirillo C. Neurons and Glia in the Enteric Nervous System and Epithelial Barrier Function. *Physiology (Bethesda)*. 2018 Jul 1;33(4):269-280. doi: 10.1152/physiol.00009.2018.
10. Rosenberg HJ, Rao M. Enteric glia in homeostasis and disease: From fundamental biology to human pathology. *iScience*. 2021 Jul 15;24(8):102863. doi: 10.1016/j.isci.2021.102863.
11. do Carmo Neto JR, Braga YLL, da Costa AWF, et al. Biomarkers and Their Possible Functions in the Intestinal Micro-environment of Chagasic Megacolon: An Overview of the (Neuro)inflammatory Process. *J Immunol Res*. 2021 Apr 7;2021:6668739. doi: 10.1155/2021/6668739.
12. Haque A, Polcyn R, Matzelle D, Banik NL. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. *Brain Sci*. 2018 Feb 18;8(2):33. doi: 10.3390/brainsci8020033.
13. Zheng Z, Zheng X, Zou X. Peripheral Blood S100B Levels in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord*. 2021 Aug;51(8):2569-2577. doi: 10.1007/s10803-020-04710-1.
14. Chen H, Chen Y, Zhong JM. Detection and diagnostic value of serum NSE and S100B protein levels in patients with seizures associated with mild gastroenteritis: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 25;99(48):e23439. doi: 10.1097/MD.00000000000023439.
15. Toscano CVA, Carvalho HM, Ferreira JP. Exercise Effects for Children With Autism Spectrum Disorder: Metabolic Health, Autistic Traits, and Quality of Life. *Percept Mot Skills*. 2018 Feb;125(1):126-146. doi: 10.1177/0031512517743823.
16. Cerdó T, Diéguez E, Campoy C. Early nutrition and gut microbiome: interrelationship between bacterial metabolism, immune system, brain structure, and neurodevelopment. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019 Oct 1;317(4):E617-E630. doi: 10.1152/ajpendo.00188.2019.
17. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019 Oct 1;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018.
18. Wang S, Harvey L, Martin R, et al. Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Dec;95:191-201. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.002.
19. El-Ansary A, Hassan WM, Daghestani M, Al-Ayadhi L, Ben Bacha A. Preliminary evaluation of a novel nine-biomarker profile for the prediction of autism spectrum disorder. *PLoS One*. 2020 Jan 16;15(1):e0227626. doi: 10.1371/journal.pone.0227626.
20. Hewitson L, Mathews JA, Devlin M, Schutte C, Lee J, German DC. Blood biomarker discovery for autism spectrum disorder: A proteomic analysis. *PLoS One*. 2021 Feb 24;16(2):e0246581. doi: 10.1371/journal.pone.0246581.
21. Hyman SL, Levy SE, Myers SM; Council on children with disabilities, section on developmental and behavioral pediatrics. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020 Jan;145(1):e20193447. doi: 10.1542/peds.2019-3447.
22. Ayaydın H, Kirit A, Çelik H, Akaltun İ, Koyuncu İ, Bilgen Ulgar Ş. High Serum Levels of Serum 100 Beta Protein, Neuron-specific Enolase, Tau, Active Caspase-3, M30 and M65 in Children with Autism Spectrum Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020 May 31;18(2):270-278. doi: 10.9758/cpn.2020.18.2.270.
23. Lázaro CP, Pondé MP, Rodrigues LE. Opioid peptides and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorders. *Braz J Psychiatry*. 2016 Jul-Sep;38(3):243-6. doi: 10.1590/1516-4446-2015-1777.
24. Pandolfi S. The Future of Physiology: 2020 and Beyond. *Front Physiol*. 2021 Apr 12;12:674951. doi: 10.3389/fphys.2021.674951.
25. Liddle RA. Neuropods. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;7(4):739-747. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.01.006.
26. Restrepo B, Angkustsiri K, Taylor SL, et al. Developmental-behavioral profiles in children with autism spectrum disorder and co-occurring gastrointestinal symptoms. *Autism Res*. 2020 Oct;13(10):1778-1789. doi: 10.1002/aur.2354.
27. Garcia-Gutierrez E, Narbad A, Rodríguez JM. Autism Spectrum Disorder Associated With Gut Microbiota at Immune, Metabolic, and Neuroactive Level. *Front Neurosci*. 2020 Oct 8;14:578666. doi: 10.3389/fnins.2020.578666.
28. Al-Beltagi M. Autism medical comorbidities. *World J Clin Pediatr*. 2021 May 9;10(3):15-28. doi: 10.5409/wjcp.v10.i3.15.

Отримано/Received 11.01.2022

Рецензовано/Revised 21.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 26.01.2022 ■

Information about authors

Tetiana Stoieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: freesias@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9206-9827>

Liubov Bratkova, MD, Assistant at the Department of Pediatrics 2, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: lubaka85@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3548-559X>

Olena Titkova; MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: elenatitkova555@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8697-0950>

Kh.B. Soboleva, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

E.M. Krulov, Children's special (specialized) sanatorium "Zelena Girka" of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

I.H. Scherbak, Children's special (specialized) sanatorium "Zelena Girka" of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Funding information. The research was not sponsored separately and is a part of scientific research work of the Department of Pediatrics 2 of Odessa National Medical University.

Authors' contribution. Stoieva T.V. — design of the study, analysis of the data obtained; Bratkova L.B., Soboleva Kh.B., Krylov E.B., Scherbak I.H. — collecting the material, analysis of the data obtained, preparing the article; Titkova O.V. — statistical processing of the data obtained.

T.V. Stoieva¹, L.B. Bratkova¹, O.V. Titkova¹, Kh.B. Soboleva¹, E.M. Krylov², I.H. Scherbak²

¹Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

²Children's Special (Specialized) Sanatorium "Zelena Girka" of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

Cerebral intestinal interaction in children with autism spectrum disorder

Abstract. Background. Autism spectrum disorders (ASD) in children are associated with features of neuropsychological development, characterized by socio-communicative, emotional, and behavioral problems. The processes of interaction between the central and enteric nervous systems, taking into account the inherent RAS reactions of autonomic maladaptation, endogenous stress, eating behavior determine the pathophysiological mechanisms underlying the comorbid pathology of the digestive system. The study was aimed to analyze the cerebral intestinal interaction signs in children with ASD, taking into account the role of NSE and S-100 neurotransmitters. **Materials and methods.** Sixty-six children with ASD were examined, out of which 45 children had concomitant functional disorders of the digestive system (FDDS). Clinical manifestations of ASD were assessed by the CARS scale; FDDS was diagnosed based on the Rome IV criteria. Serum levels of NSE neurotransmitters and S-100 protein were measured immunochemically. The patients were examined after obtaining informed consent in compliance with the principles of bioethics. **Results.** According to the data obtained in children with ASD, the frequency of concomitant FDDS is 68.20 %. In this case, ASD in combination with functional disorders of the biliary tract (FDBT)

is observed in 22.7 %, with irritable bowel syndrome (IBS) — in 27.30 %, with syntropic FDDS — in 18.20 % of patients. The study traced the association between severe ASD and concomitant FDDS, in particular ASD with isolated IBS ($p = 0.004$), ASD with isolated FDBT ($p = 0.009$), ASD with syntropic functional disorders ($p = 0.041$). Increased serum concentrations of the NSE and S-100 neurotransmitters have been observed in children with concomitant FDDS. The level of S-100 protein and clinical manifestations of FDDS reveal a correlation, the degree of which increases in the following sequence: IBS ($r = 0.34$), and syntropic FDDS ($r = 0.48$). **Conclusions.** Peculiarities of cerebral intestinal interactions in ASD determine the high frequency of FDDS, in the structure of which IBS dominated. The presence of concomitant pathology impacts the clinical manifestations of ASD, complicating its course to a greater extent in cases of syntropic FDDS. Involvement of enteric glial structures in ASD is accompanied by the NSE and S-100 neurotransmitters level increase on the background of concomitant FDDS. The diagnostic value of S-100 protein in IBS in children with ASD is shown.

Keywords: children; autism spectrum disorders; neurotransmitters; enteric nervous system