

СОСТОЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА КАК ДЕТЕРМИНАНТЫ ОРАЛЬНОГО ДИСБИОЗА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Маърупова Нодира докторант кафедры «Пропедевтика детских болезней №2» Ташкентского государственного медицинского университета
Ташкент, Узбекистан

Аннотация. *Цель исследования:* систематически проанализировать взаимосвязь между стоматологическим здоровьем, гигиеной полости рта и изменениями орального микробиома у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС), а также выявить поведенческие и сенсорные детерминанты характерного дисбиотического паттерна. **Материалы и методы:** систематический поиск проведён в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science по состоянию на март 2025 г. **Результаты:** включены 20 публикаций. Распространённость кариеса при РАС достигает - 60,6%, пародонтита - 69,4%. Дисбиотический паттерн характеризуется повышением *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Rothia* и *Proteobacteria* при одновременном снижении *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Actinomyces*. Оральный дисбиоз связан с нейровоспалением через ось «полость рта - головной мозг» (oral-brain axis). Интраназальное введение окситоцина модулирует состав орального микробиома (РКИ, n = 80). **Заключение:** оральный микробиом при РАС формируется под совокупным влиянием поведенческих, нутритивных и нейробиологических факторов и представляет перспективный диагностический биомаркер и терапевтическую мишень.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра; оральный микробиом; оральный дисбиоз; стоматологическое здоровье; гигиена полости рта; ось «полость рта - мозг»; дети

Annotatsiya. Tadqiqot maqsadi: Autizm spektri buzilishlari (ASB) bo'lgan bolalarda stomatologik salomatlik, og'iz bo'shlig'i gigiyenasi va og'iz bo'shlig'i mikrobiomidagi o'zgarishlar o'rtasidagi bog'liqlikni tizimli tahlil qilish hamda xarakterli disbiotik namuning xulq-atvor va sezgi determinantlarini aniqlash. **Material va usullar:** 2025 yil mart oyigacha PubMed, Scopus va Web of Science ma'lumotlar bazalarida tizimli qidiruv o'tkazildi. **Natijalar:** 20 ta nashr kiritildi. ASB da karies tarqalishi 60,6% ga, periodontit esa 69,4% ga yetadi. Disbiotik namuna *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Rothia*, *Proteobacteria* ko'payishi va *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Actinomyces* kamayishi bilan tavsiflanadi. Og'iz bo'shlig'i disbiyozi og'iz-miya o'qi (oral-brain axis) orqali neyroinflamatsiya bilan bog'liq. Burun orqali oksitotsin yuborish og'iz bo'shlig'i mikrobiomi tarkibini modulyatsiya qiladi (tasodifiy nazorat qilingan tadqiqot, n = 80). **Xulosa:** ASB da og'iz bo'shlig'i mikrobiomi xulq-atvor, nutritiv va neyrobiologik omillarning birgalikdagi ta'siri ostida shakllanadi hamda diagnostik biomarker va terapevtik nishon sifatida istiqbolli.

Kalit so'zlar: autizm spektri buzilishlari; og'iz bo'shlig'i mikrobiomi; og'iz bo'shlig'i disbiyozi; stomatologik salomatlik; og'iz bo'shlig'i gigiyenasi; og'iz-miya o'qi; bolalar

Abstract. Objective: to systematically analyse the relationship between dental health, oral hygiene and oral microbiome alterations in children with ASD and to identify the behavioral and sensory determinants of the characteristic dysbiotic pattern. **Methods:**

*systematic search in PubMed, Scopus and Web of Science up to March 2025. **Results:** 20 publications were included. Caries prevalence in ASD reaches 60.6% and periodontitis 69.4%. The dysbiotic signature is characterised by enrichment of Haemophilus, Streptococcus, Rothia and Proteobacteria alongside depletion of Prevotella, Fusobacterium and Actinomyces. Oral dysbiosis is linked to neuroinflammation through the oral-brain axis. Intranasal oxytocin modulates oral microbiome composition (RCT, n = 80). **Conclusion:** the oral microbiome in ASD is shaped by a combination of behavioral, nutritional and neurobiological factors and holds promise as a diagnostic biomarker and therapeutic target.*

Key words: autism spectrum disorder; oral microbiome; oral dysbiosis; dental health; oral hygiene; oral-brain axis; children

Введение: Расстройства аутистического спектра (РАС) - это неоднородная и сложная группа расстройств нервного развития, характеризующихся стойким нарушением социальной коммуникации, ограниченными и повторяющимися паттернами поведения, а также нарушениями сенсорной обработки информации. По последним данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), РАС диагностируются у каждого 36-го ребёнка [1]. Значительная распространённость РАС отмечается в Центральном азиатском регионе: по данным ВОЗ, расстройство затрагивает около 1% детского населения глобально, а в ряде исследований из Узбекистана и соседних стран отмечается рост обращаемости по данному профилю. Этиология РАС многофакторна и включает сложное взаимодействие генетических, эпигенетических, иммунных и средовых факторов, в том числе микробиомных.

Среди коморбидных состояний при РАС стоматологическое здоровье остаётся одним из наиболее игнорируемых в клинической практике. Дети с РАС демонстрируют достоверно более высокую частоту кариеса и заболеваний пародонта по сравнению с типично развивающимися (нейротипичными, НТ) сверстниками [2, 3]. Комплекс поведенческих особенностей РАС: сенсорная гиперчувствительность, пищевая избирательность, самоповреждающее поведение (СПП) и оральные стереотипии - формирует уникальную экологическую среду полости рта, предрасполагающую к специфическому дисбиотическому микробному сообществу.

Полость рта является вторым по численности микробным биотопом организма человека, включающим более 700 преобладающих таксонов, организованных в сложные биоплёнки. Оральный микробиом поддерживает двунаправленную связь с иммунной системой и оказывает дистантное влияние на центральную нервную систему (ЦНС) посредством оси «полость рта - головной мозг» (oral-brain axis). Эта система реализуется через тройничный нерв, нейровоспалительные пути и гематогенное распространение микробных метаболитов [4, 5]. Дисрегуляция данной оси ассоциирована с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом и, всё в большей мере, с нейроразвитийными расстройствами, включая РАС.

Цель исследования: систематически проанализировать взаимосвязь между стоматологическим здоровьем, гигиеной полости рта и изменениями орального микробиома у детей с РАС; выявить поведенческие и сенсорные факторы, определяющие характерный дисбиотический паттерн; оценить диагностический и терапевтический потенциал профилирования орального микробиома в данной популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол и стратегия поиска

Систематический обзор выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: Предпочтительные элементы отчётности для систематических обзоров и метаанализов). Систематический

поиск проводился в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science по состоянию на март 2025 г. Поисковая стратегия включала следующие термины: ('oral microbiome' OR 'oral microbiota' OR 'salivary microbiome') AND ('autism spectrum disorder' OR 'ASD' OR 'autism') AND ('children' OR 'pediatric'); ('dental health' OR 'dental caries' OR 'periodontitis' OR 'oral hygiene') AND ('autism'); ('oral-brain axis' OR 'oral dysbiosis') AND ('autism'). Использовались термины MeSH: Autism Spectrum Disorder, Microbiota, Mouth/microbiology, Dental Caries, Periodontitis, Oral Hygiene, Child.

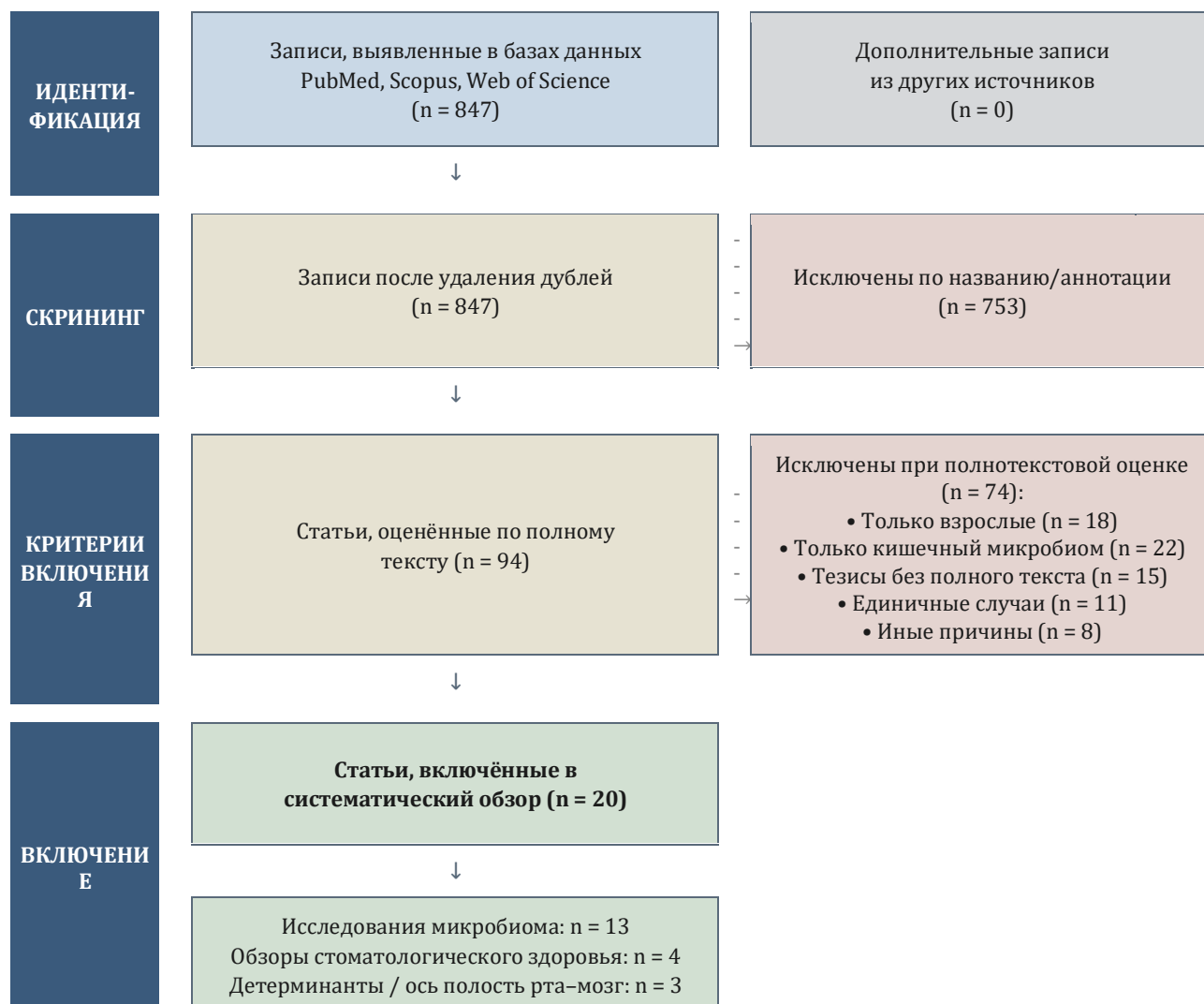
Критерии включения и исключения

Критерии включения: (1) оригинальные исследования, систематические и нарративные обзоры; (2) участники: дети в возрасте 2–18 лет с верифицированным диагнозом РАС согласно DSM-IV, DSM-5 или МКБ-10/11; (3) изучение состава орального микробиома и/или стоматологического статуса; (4) публикации на английском или русском языке. Критерии исключения: (1) исследования исключительно у взрослых без педиатрической когорты; (2) единичные клинические случаи (case reports); (3) изучение только кишечного микробиома без орального компонента; (4) тезисы конференций без полного текста.

Оценка качества

Методологическое качество наблюдательных исследований оценивалось по шкале Ньюкасла-Оттавы (Newcastle-Ottawa Scale - NOS). Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) оценивались с помощью инструмента Cochrane RoB 2.0 (Risk of Bias tool version 2.0 - инструмент оценки риска систематической ошибки). Систематические обзоры оценивались по инструменту AMSTAR-2.

Рисунок 1. Блок-схема PRISMA — процесс отбора публикаций



РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика включённых публикаций

Первичный поиск выявил 847 записей. После удаления дублей и скрининга по названию и аннотации 94 публикации были отобраны для полнотекстовой оценки. По результатам полнотекстового анализа в итоговый обзор включены 20 публикаций: 13 оригинальных исследований орального микробиома, 4 обзора по стоматологическому здоровью и 3 исследования по поведенческим детерминантам и механизмам оси «полость рта - мозг». В таблице 1 представлены ключевые оригинальные исследования орального микробиома.

Таблица 1. Ключевые исследования орального микробиома у детей с PAC

Авторы, год	Выборка	Биотоп, Метод	Повышено при PAC	Снижено при PAC	AUC диагностика	Ключевой вывод
Qiao et al., 2018 [4]	32 PAC vs 27 НТ; 7–14 лет; Китай	Слюна + налёт; 16S рPHK V3-V4	Proteobacteria, Haemophilus, Streptococcus, Rothia aeria	Prevotella, Selenomonas, Actinomyces, Fusobacterium	AUC = 0,963	Первое двухсайтовое исследование; КПУ и ВІ достоверно выше при PAC
Manghi et al., 2024 [6]	2154 PAC vs 1646 sibсов; когорта SPARK; n = 7812	Слюна; дробовиковое WGS-секвенирование	Actinomyces hongkongensis, Cutibacterium acnes, Rothia dentocariosa	Prevotella spp. (12 видов)	AUC = 0,66; 108 видов-маркеров	Крупнейшее WGS-исследование; главный предиктор — IQ
Hicks et al., 2018 [7]	180 PAC, 106 НТ, 60 НР; 2–6 лет; США	Слюна; метатранскриптомика	Limnhabitans, Planctomycetales, Cyanobacteria	Bacteroides vulgatus, Gemmata, Mucilaginibacter	AUC = 0,796	Деградация лизина → накопление глутамата; первая метатранскриптомика слюны
Evenepoel et al., 2024 [8]	80 PAC vs 40 НТ; 8–12 лет; Бельгия	Соскоб с языка; 16S рPHK V3-V4	Solobacterium, Campylobacter, Tannerella, Ruminococcaceae UCG.014	Actinobacillus, Rothia	Значимо после поправки на образ жизни	Связь с SRS-2, RBS-R, SCARED независимо от диеты и гигиены
Tong et al., 2022 [9]	26 PAC vs 26 НТ; ~4 года; Китай	Зубной налёт; WGS-фагомика	Стрептококковые фаги	Разнообразие орального фагома (8±3 vs 14±6 ОТЕ)	AUC = 0,913	Первое исследование орального фагома при PAC
Ragusa et al., 2020 [10]	53 PAC vs 27 НТ; 4–8 лет; Италия	Слюна; 16S рPHK + miRNA NanoString	Rothia, Filifactor, Actinobacillus, Haemophilus parainfluenzae	Tannerella, Moryella, TM7-3	miR-141-3p ~ Tannerella (r = -0,30)	Первый анализ кросстока miRNA-микробиом в слюне при PAC
Zhong et al., 2025 [11]	51 PAC vs 35 НТ; 83 PAC на ПМТ; Китай	Налёт языка; 16S рPHK V3-V4	Capnocytophaga, Alloprevotella, Corynebacterium	Haemophilus, Rhodococcus	AUC = 0,73 (предикция ПМТ)	ПМТ нормализует профиль налёта языка; оральный микробиом предсказывает ответ на ПМТ
Evenepoel et al., 2026 [12]	80 PAC (РКИ окситоцин); 8–12 лет; Бельгия	Соскоб с языка; 16S рPHK + ОТ слюны + метилирование OXTR	Moraxella (при низком ОТ); Centipeda (после введения ОТ)	Moraxella, Tannerella, Fusobacterium (после ОТ)	Снижение Moraxella ~ рост эндогенного ОТ	Первое РКИ: интраназальный ОТ модулирует оральный микробиом при PAC

Примечания: НТ - нейротипичные дети; НР - дети с нарушениями развития; WGS - дробовиковое полногеномное секвенирование; AUC - площадь под ROC-кривой; ПМТ - промытая микробиотная трансплантация; ОТ - окситоцин; OXTR - ген рецептора окситоцина; ОТЕ - операционная таксономическая единица; РКИ - рандомизированное контролируемое исследование; SRS-2 - Шкала социальной реактивности-

2; RBS-R - Шкала повторяющегося поведения; SCARED - Скрининг тревожных расстройств у детей; КПУ - кариозные/удалённые/пломбированные зубы; BI - индекс кровоточивости.

Стоматологическое здоровье при РАС

Стоматологические заболевания относятся к числу наиболее распространённых, но хронически недооцениваемых коморбидных состояний при РАС. По данным обзора Ferrazzano et al. [13], охватившего 46 исследований, распространённость кариеса у пациентов с РАС достигает 60,6%, пародонтита — 69,4%, что существенно превышает популяционные нормы. Примерно 25% детей с РАС не чистят зубы регулярно, преимущественно вследствие сенсорной непереносимости [13].

Qiao et al. [4] задокументировали достоверно более высокие значения индекса КПУ (кариозных, удалённых и пломбированных зубов) ($2,27 \pm 1,74$ против $0,96 \pm 1,79$; $p < 0,01$), индекса кровоточивости (BI - Bleeding Index: $1,11 \pm 0,75$ против $0,29 \pm 0,47$; $p < 0,01$) и гингивального индекса (GI - Gingival Index) у 32 детей с РАС в возрасте 7-14 лет по сравнению с 27 нейротипичными сверстниками. Эти клинические показатели коррелировали с тяжестью симптомов РАС, что подтверждает биологическую связь между воспалением в полости рта и клиническим фенотипом расстройства. У взрослых с РАС по данным Berbe et al. [14] (30 пациентов, Польша) пародонтит обнаружен у 86,7%, а *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia* выявлены в поддесневом налёте у 86,2% участников. Таблица 2 обобщает ключевые показатели стоматологического здоровья.

Таблица 2. Основные показатели стоматологического здоровья при РАС в сравнении с нейротипичной популяцией

Показатель	Дети с РАС	Нейротипичные дети	Источник	Примечание
Распространённость кариеса	60,6%	~40% (популяционная норма)	Ferrazzano et al., 2020 [13]	Обзор 46 исследований
Распространённость пародонтита	69,4%	~20–30%	Ferrazzano et al., 2020 [13]	Включая взрослых с РАС
Индекс КПУ (среднее значение)	$2,27 \pm 1,74$ ($p < 0,01$)	$0,96 \pm 1,79$	Qiao et al., 2018 [4]	Дети 7-14 лет
Индекс кровоточивости (BI)	$1,11 \pm 0,75$ ($p < 0,01$)	$0,29 \pm 0,47$	Qiao et al., 2018 [4]	Достоверно выше при РАС
Регулярная чистка зубов	~25% не чистят совсем	~5% не чистят	Ferrazzano et al., 2020 [13]	Сенсорная непереносимость — главный барьер
Пародонтит (взрослые с РАС)	86,7%	~40–50%	Berbe et al., 2025 [14]	30 взрослых с РАС; Польша

Примечания: КПУ - кариозные/удалённые/пломбированные зубы; BI - индекс кровоточивости при зондировании десневой борозды.

Оральный микробиом при РАС: дисбиотический паттерн

Таксономический состав

Оральный микробиом при РАС характеризуется воспроизводимым дисбиотическим паттерном, подтверждённым в независимых исследованиях разных стран. На уровне типов отмечается увеличение *Proteobacteria* и снижение *Bacteroidetes* [4, 10]. На уровне родов наиболее воспроизводимыми изменениями являются увеличение *Haemophilus* в слюне и снижение *Prevotella* в зубном налёте [4, 6].

Qiao et al. [4] изучили образцы слюны и зубного налёта от 59 детей. В слюне достоверно увеличено содержание *Haemophilus* (FDR Q = 0,007; FDR - false discovery rate, поправка на множественные сравнения), снижено - *Actinomyces* (FDR Q = 0,002) и *Porphyromonas* (FDR Q = 0,03). В зубном налёте повышены *Streptococcus* (FDR Q = 0,02) и *Rothia*, снижены *Prevotella* (FDR Q = 0,009), *Selenomonas* (FDR Q = 0,042) и *Fusobacterium*.

Крупнейшим исследованием на сегодняшний день является работа Manghi et al. [6] в когорте SPARK (Simons Foundation Powering Autism Research for Knowledge), включавшей 7812 участников. Методом WGS (Whole-Genome Shotgun sequencing: дробовиковое полногеномное секвенирование) слюны выявлены 108 видов-маркеров. При PAC повышены *Actinomyces hongkongensis*, *Cutibacterium acnes* и *Rothia dentocariosa*; 12 видов *Prevotella* снижены. Главным предиктором точности классификации (AUC = 0,66) служил IQ, а не выраженность поведенческих симптомов.

Evenepoel et al. [8] исследовали 80 детей с PAC и 40 НТ сверстников (Бельгия) с использованием соскобов с языка. После поправки на 5 конфаундеров образа жизни у детей с PAC достоверно выше содержание *Solobacterium*, *Campylobacter*, *Tannerella*, *Ruminococcaceae* UCG.014 и *Stomatobaculum*. Уровень *Solobacterium* и *Tannerella* положительно коррелировал с баллами по шкалам SRS-2 (Social Responsiveness Scale-2: Шкала социальной реактивности-2), RBS-R (Repetitive Behavior Scale-Revised: Пересмотренная шкала повторяющегося поведения) и SCARED (Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders: Скрининг тревожных расстройств у детей).

Состав микробиоты налёта языка изучен Zhong et al. [11] (51 ребёнок с PAC и 35 НТ): при PAC повышены *Carnocytophaga*, *Alloprevotella* и *Corynebacterium*, снижены *Haemophilus*, *Rhodococcus* и *Pseudomonas*. Снижение *Haemophilus* отрицательно коррелировало с баллами по шкале CARS (Childhood Autism Rating Scale: Детская рейтинговая шкала аутизма). Abdulhaq et al. [15] охарактеризовали микробиом языка у детей с PAC в Саудовской Аравии и выявили специфические изменения состава по сравнению с НТ группой.

Разнообразие орального микробиома

Результаты по альфа-разнообразию неоднородны: Qiao et al. [4] зафиксировали снижение видового богатства зубного налёта при PAC (индексы ACE и Шеннона; $p < 0,05$), тогда как Evenepoel et al. [8] значимых различий альфа-разнообразия не обнаружили. Бета-разнообразие демонстрирует устойчивые межгрупповые различия, подтверждённые PERMANOVA (permutational multivariate analysis of variance: пермутационный многомерный дисперсионный анализ) как для слюны, так и для зубного налёта [4, 8, 10].

Функциональные изменения орального микробиома

Hicks et al. [7] методом метатранскриптомики слюны показали функционально значимые изменения: повышение активности пути деградации лизина ассоциировалось с накоплением глутамата - возбуждающего нейромедиатора, дисрегуляция метаболизма которого входит в патофизиологию PAC. Mussap et al. [16] в нарративном обзоре саливарных метаболомических исследований описали повышение продукции пропионата и ацетата при снижении бутирата - паттерн, зеркально повторяющий дисбаланс короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кишечном микробиоме при PAC. Zhong et al. [17] продемонстрировали, что оральный дисбиоз при PAC сопровождается измеримым окислительным стрессом в эпителиальных клетках полости рта: снижение экспрессии SOD2 и RORA, повышение уровня 8-охо-dG (8-оксодезоксигуанозина) и снижение соотношения GSH/GSSG (восстановленный/окисленный глутатион) в слюне. Tong et al. [9] описали увеличение стрептококковых фагов и снижение общего разнообразия фагома (8 ± 3 против 14 ± 6 ОТЕ; $p = 0,00012$; AUC = 0,913).

Поведенческие и сенсорные детерминанты орального дисбиоза

Специфические поведенческие особенности РАС порождают ряд сходящихся факторов, непосредственно формирующих экологическую среду полости рта. Таблица 3 систематизирует основные детерминанты и механизмы их воздействия на оральный микробиом.

Таблица 3. Поведенческие и сенсорные детерминанты орального дисбиоза при РАС

Поведенческий фактор	Механизм воздействия	Оральные последствия	Источники
Самоповреждающее поведение (СПП)	Укусы, удары, царапание тканей полости рта	Хроническая травма слизистой оболочки; язвы; воспалительные очаги; входные ворота для патогенов; изменение pH слюны	D'Angelo et al., 2025 [5]; оральные формы СПП встречаются у значительной доли детей с РАС
Сенсорная гиперчувствительность	Непереносимость текстуры щётки, вкуса пасты, стоматологических процедур	Избегание чистки зубов → накопление биоплёнки; гингивит и кариес, обусловленные налётом	Evenepoel et al., 2024 [8]; D'Angelo et al., 2025 [5]; Ferrazzano et al., 2020 [13]
Пищевая избирательность и нутритивный дефицит	Высокое потребление рафинированных углеводов; дефицит витаминов D, С и кальция	Субстрат для ферментации <i>S. mutans</i> ; гипоплазия эмали; нарушение экологии орального микробиома	Lewandowska-Pietruszka et al., 2025 [18]; Kong et al., 2019 [19]; D'Angelo et al., 2025 [5]
Оральные стереотипии (бруксизм, жевание несъедобных предметов)	Механическая стираемость эмали, микротрещины, занесение экзогенных микроорганизмов	Абразия эмали; микропорталы для патогенов; интродукция экзогенных таксонов в оральную флору	D'Angelo et al., 2025 [5]; Ferrazzano et al., 2020 [13]
Нарушения сна и циркадного ритма	Повышение кортизола → снижение саливации и секреции антимикробных пептидов	Ослабление антимикробной защиты слюны; среда, благоприятная для экспансии патобионтов	Lewandowska-Pietruszka et al., 2025 [18]; D'Angelo et al., 2025 [5]

Примечания: СПП - самоповреждающее поведение; *S. mutans* - *Streptococcus mutans*.

Самоповреждающее поведение

СПП, встречающееся у значительной доли детей с РАС и включающее такие оральные формы, как укусы и удары по лицу, вызывает хроническую травму слизистой оболочки, язвенные дефекты и воспалительные очаги [5]. Это создаёт входные ворота для патогенных микроорганизмов и формирует локальную анаэробную среду, благоприятную для пролиферации пародонтопатогенных таксонов: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*.

Сенсорная гиперчувствительность

Непереносимость текстуры щётки и вкуса зубной пасты ведёт к отказу от чистки зубов и стоматологических процедур [8, 13]. Evenepoel et al. [8] показали, что связь

орального дисбиоза с тяжестью симптомов РАС сохраняется после статистической поправки на образ жизни, включая частоту чистки зубов и диетические привычки. Это подтверждает, что дисбиоз не является просто следствием нарушения гигиены.

Пищевая избирательность и нутритивный дефицит

Пищевая избирательность, присутствующая у 36-89% детей с РАС, проявляется выраженным предпочтением углеводсодержащих продуктов. Высокое потребление рафинированных углеводов обеспечивает субстрат для ферментации *Streptococcus mutans* и других кариесогенных бактерий. Lewandowska-Pietruszka et al. [18] показали, что содержание *S. mutans* обратно коррелирует с потреблением сложных углеводов ($r = -0,53$; $p < 0,05$). Дефицит витаминов D и C, а также кальция нарушает минерализацию эмали и усиливает воспалительный ответ тканей пародонта [5].

Ось «полость рта - головной мозг»: механизмы влияния орального дисбиоза на функции ЦНС

Ось «полость рта - головной мозг» включает несколько непротиворечивых путей, через которые изменения орального микробиома способны влиять на функции ЦНС [4, 5, 8].

Нейтральный путь через тройничный нерв

Тройничный нерв, иннервирующий все структуры лица и полости рта, обеспечивает прямой анатомический канал для проведения сигналов от оральных микроорганизмов и их метаболитов в ЦНС - через активацию ноцицептивных и хемосенсорных нейронов тройничного ядерного комплекса с последующей передачей в вышележащие структуры мозга [5].

Гематогенное распространение

Haemophilus parainfluenzae - вид, ассоциированный с оппортунистическими инфекциями ЦНС, включая менингит - продемонстрировал положительную корреляцию с тяжестью симптомов по шкале ABC (Aberrant Behavior Checklist: Контрольный список aberrантного поведения) при РАС ($r = 0,445$; $p < 0,001$) [14]. *Rothia aeria* коррелировала с тяжестью РАС в двух независимых исследованиях [10, 14].

Нейровоспалительный путь

Провоспалительные цитокины, продуцируемые при оральном дисбиозе: интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α) и интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β) - способны нарушать целостность гематоэнцефалического барьера. Материнский пародонтит предложен как источник материнской иммунной активации (МИА), стимулирующей нейровоспаление плода и потенциально повышающей риск РАС у потомства [20].

Продукция нейроактивных метаболитов

Оральный микробиом продуцирует КЦЖК (ацетат, пропионат, бутират), индолы и ароматические кислоты с нейроактивным потенциалом. Manghi et al. [6] предоставили доказательства усиленного катаболизма серотонина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и дофамина в оральном микробиоме при РАС. Xiong et al. [20] показали значительное повышение в моче детей с РАС микробных метаболитов фенилаланина - в частности, 3-(3-гидроксифенил)-3-гидроксипропионовой кислоты (ННРА) (AUC = 0,962), что отражает дисрегуляцию кишечного микробного метаболизма с релевантностью для нейробиологического интерфейса при РАС.

Ось «полость рта - кишечник»

Kong et al. [19] идентифицировали значимые сети ко-встречаемости между бактериальными сообществами слюны и кишечника при РАС, в значительной мере отсутствующие у НТ детей. Zhong et al. [11] показали, что профиль микробиоты налёта языка до начала лечения позволяет прогнозировать ответ на промытую микробиотную

трансплантацию (ПМТ) (AUC = 0,73) - сопоставимо с моделями на основе кишечного микробиома (AUC = 0,75). Это подчёркивает практическую ценность орального сэмпинга в популяции, где забор фекалий нередко затруднён из-за высокой частоты запоров при РАС.

Оксицитонинергическая модуляция орального микробиома

Evenepoel et al. [12] провели первое РКИ, исследующее связь между интраназальным окситоцином (ОТ) и оральным микробиомом при РАС: 80 детей получали ОТ (24 МЕ/сутки) или плацебо в течение 4 недель; микробиом полости рта оценивался методом секвенирования гена 16S рРНК соскобов с языка на исходном уровне, после завершения лечения и спустя 4 недели после его окончания. На исходном уровне уровень эндогенного ОТ слюны показал достоверную отрицательную корреляцию с равномерностью микробного сообщества ($\rho = -0,27$; $p = 0,003$) и его разнообразием (Shannon: $\rho = -0,22$; $p = 0,018$). Двенадцать родов достоверно ассоциировались с уровнем ОТ. После введения ОТ значимые межгрупповые взаимодействия «группа × время» выявлены для *Tannerella*, *Moraxella* и *Fusobacterium* (все снижены) и *Centipeda* (повышен). Степень снижения *Moraxella* под влиянием ОТ коррелировала с ростом эндогенного ОТ и гипометилированием гена рецептора окситоцина (OXTR) в локусе CpG-924 (коэффициент = 0,039; $p = 0,003$; $q = 0,006$) [12], что свидетельствует о двунаправленной нейроэндокринно-микробиомной регуляторной связи.

Диагностический и терапевтический потенциал

Несколько моделей орального микробиома демонстрируют высокую диагностическую точность при РАС: Qiao et al. [4]: AUC = 0,963 (саливарный микробный индекс, 20 ОТЕ); Tong et al. [9]: AUC = 0,913 (оральный фагом); Hicks et al. [7]: AUC = 0,796 (метатранскриптомика слюны); Manghi et al. [6]: AUC = 0,66 (WGS, $n = 7812$). Ferrazzano et al. [13] сообщили о точности классификации 96,3% на основе одних лишь клинических показателей стоматологического здоровья.

Терапевтические подходы, направленные на коррекцию орального микробиома при РАС, включают: (1) адаптированные протоколы гигиены полости рта с мягкими щётками и пастами без резкого вкуса [5]; (2) ПМТ, нормализующую профиль налёта языка в сторону нейротипичного [11]; (3) интраназальный ОТ, модулирующий состав орального микробиома [12]; (4) пробиотическую терапию, достоверно улучшавшую ключевые симптомы РАС, включая социальную коммуникацию, в систематическом обзоре 14 РКИ ($n = 924$) [21]. Дополнительно *Lactobacillus reuteri* демонстрирует в педиатрической стоматологической литературе эффективность в снижении колонизации *S. mutans* и улучшении пародонтальных индексов, что обосновывает перспективность данного пробиотического штамма применительно к РАС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего систематического обзора свидетельствуют о том, что оральный дисбиоз при РАС представляет собой не случайную сопутствующую находку, а патобиологически обоснованное следствие конвергентного влияния поведенческих, нутритивных и нейробиологических факторов, специфичных для данного расстройства. Наиболее воспроизводимой находкой в исследованиях, проведённых в Китае, Бельгии, Италии, США, Польше и Саудовской Аравии, является характерный дисбиотический паттерн с увеличением *Proteobacteria* и снижением *Prevotella*: закономерность, частично зеркально отражающая дисбиоз кишечного микробиома, описанный при РАС.

В настоящем обзоре впервые систематически синтезированы данные о детерминантах орального дисбиоза в контексте поведенческого фенотипа РАС. Сенсорная гиперчувствительность, СПП и пищевая избирательность действуют

синергически: первая нарушает регулярность гигиенических процедур, второе создаёт очаги воспаления и нарушает барьерную функцию тканей, третья обогащает оральную среду ферментируемыми углеводами - субстратом для кариесогенной флоры. Совокупность этих факторов формирует вторичную среду, оптимальную для роста кариесогенных и пародонтопатогенных микроорганизмов. Это согласуется с данными о том, что после поправки на образ жизни дисбиотические изменения сохраняются [8], подтверждая наличие самостоятельного биологического компонента в его формировании.

Концептуальная модель «порочного круга», вытекающая из синтеза доказательств, имеет важные терапевтические импликации: вмешательство в любой точке цикла - через адаптированные программы гигиены, диетологическую коррекцию, пробиотики или микробиотную трансплантацию - способно прервать его и обеспечить клинические выгоды, выходящие за пределы полости рта. Это важно для клиницистов стоматологического и педиатрического профиля, работающих с детьми, имеющими РАС.

Открытие того, что интраназальный ОТ модулирует состав орального микробиома [12], добавляет нейроэндокринное измерение к концепции оси «полость рта - мозг» при РАС. Корреляция между содержанием оральных бактерий и стандартизированными шкалами симптомов РАС (SRS-2, RBS-R, SCARED, ABC) в нескольких независимых когортах [8, 10, 14] обеспечивает многоуровневое молекулярное подтверждение биологически значимой орально-мозговой связи.

Для дифференциального обсуждения важно отметить, что настоящий обзор вносит вклад в быстро развивающуюся область исследований орального микробиома при нейроразвитийных расстройствах. В сравнении с предшествующим обзором Ferrazzano et al. [13], фокусировавшимся преимущественно на дескриптивных данных о стоматологическом здоровье, настоящая работа впервые интегрирует данные по микробиомному профилированию (включая WGS, метатранскриптомику и фагомику) с анализом поведенческих детерминантов и нейробиологических механизмов - что соответствует актуальному уровню мировой науки в этой области.

Ограничения доказательной базы: преобладание поперечного дизайна исследований, не позволяющего устанавливать причинно-следственные связи; методологическая гетерогенность (различные биотопы, вариабельные регионы 16S рРНК, биоинформатические пайплайны); непоследовательный контроль конфаундеров (диета, приём антибиотиков, возраст, IQ); малые размеры выборок в большинстве исследований (за исключением Manghi et al.). Будущие приоритеты: продольные исследования, интегративное многосайтовое профилирование микробиома, РКИ с таргетными оральными микробиомными вмешательствами и метагеномные исследования высокого разрешения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам систематического обзора сформулированы следующие выводы:

1. Дети с РАС имеют достоверно более высокую распространённость кариеса (60,6%), пародонтита (69,4%) и нарушений гигиены полости рта по сравнению с нейротипичными сверстниками.
2. При РАС воспроизводится характерный дисбиотический паттерн орального микробиома: повышение *Proteobacteria*, *Haemophilus*, *Streptococcus* и *Rothia* при снижении *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Actinomyces*.
3. Поведенческие характеристики РАС: сенсорная гиперчувствительность, самоповреждающее поведение, пищевая избирательность и оральные стереотипии - являются конвергентными и синергически действующими детерминантами орального дисбиоза.

4. Ось «полость рта - головной мозг» (oral-brain axis) представляет биологически обоснованный механизм, через который оральный дисбиоз вносит вклад в нейровоспалительные процессы при РАС.
5. Оральный микробиом обладает высоким диагностическим потенциалом как биомаркер РАС (диапазон AUC 0,66–0,963) и предиктор ответа на терапию (ПМТ: AUC = 0,73).
6. Оксицитонинергическая система встроена в двунаправленную регуляторную связь с оральным микробиомом, открывая новые направления нейроэндокринно-микробиомных исследований при РАС.
7. Полученные данные обосновывают включение стоматологической оценки в стандартный протокол ведения детей с РАС и разработку адаптированных программ гигиены полости рта с учётом сенсорного профиля пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] M. J. Maenner, "Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2020," *MMWR. Surveillance summaries*, vol. 72, 2023.
- [2] R. Y. Du, C. K. Yiu, and N. M. King, "Oral health behaviours of preschool children with autism spectrum disorders and their barriers to dental care," *Journal of autism and developmental disorders*, vol. 49, no. 2, pp. 453–459, 2019.
- [3] A. A. El Khatib, M. M. El Tekeya, M. A. El Tantawi, and T. Omar, "Oral health status and behaviours of children with Autism Spectrum Disorder: a case-control study," *International journal of paediatric dentistry*, vol. 24, no. 4, pp. 314–323, 2014.
- [4] Y. Qiao, M. Wu, Y. Feng, Z. Zhou, L. Chen, and F. Chen, "Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls," *Scientific reports*, vol. 8, no. 1, p. 1597, 2018.
- [5] E. D'Angelo *et al.*, "Autism spectrum disorder, oral implications, and oral microbiota," *Children*, vol. 12, no. 3, p. 368, 2025.
- [6] P. Manghi *et al.*, "Large-scale metagenomic analysis of oral microbiomes reveals markers for autism spectrum disorders," *Nature communications*, vol. 15, no. 1, p. 9743, 2024.
- [7] S. D. Hicks *et al.*, "Oral microbiome activity in children with autism spectrum disorder," *Autism Research*, vol. 11, no. 9, pp. 1286–1299, 2018.
- [8] M. Evenepoel *et al.*, "Oral microbiota in autistic children: Diagnosis-related differences and associations with clinical characteristics," *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, vol. 38, p. 100801, 2024.
- [9] Z. Tong *et al.*, "Implications of oral streptococcal bacteriophages in autism spectrum disorder," *npj Biofilms and Microbiomes*, vol. 8, no. 1, p. 91, 2022.
- [10] M. Ragusa *et al.*, "Potential associations among alteration of salivary miRNAs, saliva microbiome structure, and cognitive impairments in autistic children," *International journal of molecular sciences*, vol. 21, no. 17, p. 6203, 2020.
- [11] H.-J. Zhong *et al.*, "Tongue-coating microbiota as a predictive biomarker of washed microbiota transplantation efficacy in pediatric autism: integration with clinical features," *Journal of Translational Medicine*, vol. 23, no. 1, p. 799, 2025.
- [12] M. Evenepoel *et al.*, "The role of the oxytocinergic system in oral microbiome composition in children with autism: evidence from a randomized controlled trial of intranasal oxytocin," *Translational Psychiatry*, vol. 16, no. 1, p. 204, 2026.

- [13] G. Ferrazzano, C. Salerno, C. Bravaccio, A. Ingenito, G. Sangianantoni, and T. Cantile, "Autism spectrum disorders and oral health status: review of the literature," *European journal of paediatric dentistry*, vol. 21, no. 1, pp. 9–12, 2020.
- [14] L. Berbé, M. Machouart, A. Luc, E. Albuissou, C. Strazielle, and C. Bisson, "High prevalence of periodontal disease and periodontopathogen colonization in adults with autism spectrum disorder: a pilot study," *Frontiers in Microbiology*, vol. 16, p. 1552656, 2025.
- [15] A. Abdulhaq *et al.*, "Tongue microbiome in children with autism spectrum disorder," *Journal of Oral Microbiology*, vol. 13, no. 1, p. 1936434, 2021.
- [16] M. Mussap, P. Beretta, E. Esposito, and V. Fanos, "Once upon a time oral microbiota: A Cinderella or a protagonist in autism spectrum disorder?," *Metabolites*, vol. 13, no. 12, p. 1183, 2023.
- [17] L. Zhong *et al.*, "Potential association between altered oral microbiota and oxidative stress in individuals with autism," *Autism*, vol. 29, no. 12, pp. 3166–3179, 2025.
- [18] Z. Lewandowska-Pietruszka, M. Figlerowicz, and K. Mazur-Melewska, "Microbiota in autism spectrum disorder: a systematic review," *International journal of molecular sciences*, vol. 24, no. 23, p. 16660, 2023.
- [19] X. Kong *et al.*, "New and preliminary evidence on altered oral and gut microbiota in individuals with autism spectrum disorder (ASD): implications for ASD diagnosis and subtyping based on microbial biomarkers," *Nutrients*, vol. 11, no. 9, p. 2128, 2019.
- [20] V. Biagioli, M. Matera, L. A. Ramenghi, R. Falsaperla, and P. Striano, "Microbiome and pregnancy dysbiosis: A narrative review on offspring health," *Nutrients*, vol. 17, no. 6, p. 1033, 2025.
- [21] M. X. Chan, C. Y. Hoh, Y. Y. Teh, X. Y. Toh, and N. A. S. Ismail, "Effects of Probiotic Supplementation on Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder in Children," *Nutrients*, vol. 18, no. 7, p. 1127, 2026.