

Olga Domińczak
Uniwersytet Gdański

Probiotyki, prebiotyki i transfer mikrobioty jelitowej jako metody terapeutyczne zaburzeń ze spektrum autyzmu

W ostatnich latach w środowisku naukowym coraz częściej odnotowuje się zainteresowanie dotyczące korelacji między składem mikrobiomu jelitowego a funkcjonowaniem osób ze spektrum autyzmu. Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD – Autism Spectrum Disorder) definiuje się jako złożone, heterogeniczne zaburzenie o charakterze niepełnosprawności neurorozwojowej. Charakteryzują się deficytem w interakcjach społecznych, komunikacji oraz stereotypowymi, powtarzalnymi zachowaniami, czynnościami i zainteresowaniami. Mikrobiom to bardzo zróżnicowany ekosystem, na który składa się od 500 do 1000 różnych gatunków wirusów, bakterii, grzybów i pierwotniaków. Skład gatunkowy mikroorganizmów w jelitach jest zróżnicowany osobniczo, a wpływ na to ma aktualny stan zdrowia człowieka, dieta, wiek, metabolizm, sposób przyścia na świat, pochodzenie geograficzne, stres, przyjmowane leki oraz skład mikrobiomu matki. Mikroorganizmy jelitowe nieustannie komunikują się z centralnym układem nerwowym za pomocą tak zwanej osi mikrobiota-jelita-mózg. Udowodniono, że osoby z ASD częściej niż osoby neurotypowe cierpią na zaburzenia żołądkowo-jelitowe i dysbiozę okrężnicy. Doniesienia naukowe zawarte w tym artykule wskazują, że probiotykoterapia, stosowanie prebiotyków i transfer mikrobioty jelitowej są skutecznymi metodami terapeutycznymi zaburzeń występujących u osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu.

Słowa kluczowe: mikrobiom jelitowy, spektrum autyzmu, transfer mikrobioty jelitowej, probiotyki, prebiotyki

Probiotics, prebiotics and intestinal microbiota transfer as therapeutic methods of autism spectrum disorders

In recent years, research on the correlation between the composition of the intestinal microbiome and the functioning of people with autism spectrum disorders has been increasingly observed in the scientific community. Autism Spectrum Disorder (ASD) is defined as a complex, heterogeneous neurodevelopmental disability disorder. Characterized by deficits in social interaction, communication, and stereotyped, repetitive behaviors, activities, and interests. The microbiome is a very diverse ecosystem that consists of 500 to 1000 different species of viruses, bacteria, fungi and protozoa. The species composition of microorganisms in the intestines varies from person to person, and is influenced by the current human health status, diet, age, metabolism, way of birth, geographical origin, stress, medications taken and the composition of the mother's microbiome. Intestinal microorganisms communicate with the central nervous system via the microbiota-gut-

brain axis. It has been proven that people with ASD suffer from gastrointestinal disorders and colonic dysbiosis more often than neurotypical people. The scientific reports contained in the article indicate that probiotic therapy, the use of prebiotics and the transfer of intestinal microbiota are effective therapeutic methods for disorders occurring in people with autism spectrum disorders.

Key words: intestinal microbiome, autism spectrum, fecal microbiota transfer, probiotics, prebiotics

Wprowadzenie

W ostatnich latach w środowisku naukowym odnotowuje się zdecydowany wzrost ilości prowadzonych badań dotyczących bioty jelitowej u osób ze spektrum autyzmu. Mikrobiom jelitowy to bardzo zróżnicowany ekosystem, na który składa się od 500 do 1000 różnych gatunków wirusów, bakterii, grzybów i pierwotniaków. Organizmy te możemy podzielić na komensalne, symbiotyczne, ale także patogenne. Można oszacować, że w jelicie tylko jednej osoby znajduje się 100 tysięcy razy więcej mikroorganizmów, niż wynosi cała populacja ludzi na świecie. Biota znajdująca się w jelicie grubym człowieka stanowi wagę około 1,5 kg, czyli waży tyle co ludzkie mózgowie. Bakterie jelitowe odpowiadają za rozkład substancji pokarmowych w okrężnicy, ale pełnią także inne ważne funkcje takie jak produkcja witamin, hormonów, czy też pełnią kluczową rolę w stymulacji układu odpornościowego. Skład gatunkowy mikroorganizmów w jelitach jest zróżnicowany osobniczo, a wpływ na to ma aktualny stan zdrowia człowieka, dieta, wiek, metabolizm, sposób przyjscia na świat, pochodzenie geograficzne, stres, przyjmowane leki oraz skład mikrobiomu matki. Bakterie i inne mikroorganizmy znajdujące się w jelitach nieustannie komunikują się z mózgiem za pomocą tak zwanej osi mikrobiota-jelita-mózg. Jest to dwukierunkowa komunikacja między układem nerwowym, a drobnoustrojami znajdującymi się w okrężnicy. Może ona przebiegać różnymi drogami, w tym za pośrednictwem układu odpornościowego, nerwu błędnego, na drodze neuroendokrynej czy też przy pomocy metabolitów wytwarzanych przez bakterie (Ersöz Alan i Gülerman 2019). Przeprowadzone dotychczas badania wskazują na powiązanie mikroorganizmów jelitowych z zaburzeniami neurobehawioralnymi, neurodegeneracyjnymi, psychicznymi i metabolicznymi (Heiss i in. 2019). Wskazuje się również na związek czynności osi mikrobiom-jelita-mózg z regulacją zachowań społecznych (Dinan, Cryan 2017). Co więcej, w literaturze naukowej pojawiły się doniesienia na temat strategii terapeutycznych takich, jak: transfer bioty kałowej (FMT – *Fecal Microbiota Transplantation*), antybiotyki czy probiotyki jako metody redukujące objawy zaburzeń ze spektrum autyzmu (Johnson i in. 2020; Martínez González i Andreo-Martínez 2020; Davies i in. 2021).

W tym artykule skupię się na zastosowaniu metod terapeutycznych stosowanych w dysbiozie u osób z ASD, jakimi są:

- leczenie probiotykami,
- przyjmowanie prebiotyków,
- transfer mikrobioty jelitowej (FMT),

oraz udowodnię słuszność ich stosowania w redukcji objawów charakterystycznych występujących u osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu.

Zaburzenia ze spektrum autyzmu – definicja, etiologia, rozpoznanie, objawy

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD – *Autism Spectrum Disorder*) definiuje się jako złożone, heterogeniczne zaburzenie o charakterze niepełnosprawności neurorozwojowej (Arakawa 2020; Valentino i in. 2021). Charakteryzuje się deficytem w interakcjach społecznych, komunikacji oraz stereotypowymi, powtarzalnymi zachowaniami, czynnościami i zainteresowaniami.

Jak pokazują doniesienia naukowe z 2016 roku płynące z badań przeprowadzonych przez National Health Interview Survey w Stanach Zjednoczonych autyzm diagnozowany jest u 1 na 40 dzieci w wieku 3–17 lat (Kogan i in. 2018). Z każdym rokiem jest obserwowana tendencja wzrostowa stawiania rozpoznań ASD na świecie, a samo to zjawisko zyskało przydomek „epidemii autyzmu”. Najnowsze doniesienia naukowe pokazują, że około 1% populacji ludzkiej ma zaburzenia ze spektrum autyzmu (Valentino i in. 2021). Autyzm zdecydowanie częściej jest diagnozowany u mężczyzn niż u kobiet (Brunissen i in. 2021). Zwykle pierwsze objawy pojawiają się we wczesnym dzieciństwie i są rozpoznawane jeszcze przed ukończeniem 3. roku życia dziecka. Według badań przeprowadzonych przez Michala Hrdlicka i jego zespół znaczącą rolę wpływającą na częstotliwość wcześniejszego rozpoznania spektrum autyzmu u swoich dzieci ma wykształcenie matki. Grupa z najstarszym średnim wiekiem rozpoznania ASD występowała u dzieci matek z wykształceniem na poziomie szkoły podstawowej (Hrdlicka i in. 2023).

Do pierwszych objawów, które mogą zaobserwować rodzice u swoich potomków z ASD należą między innymi:

- brak kontaktu wzrokowego,
- brak gaworzenia,
- małe zainteresowanie innymi ludźmi,
- brak reakcji na imię dziecka,
- brak gestów,
- brak ekspresji twarzy.

ASD często współwystępuje z innymi objawami klinicznymi takimi, jak: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (do 70%), deficyty motoryczne (79%), problemy ze

snem (50–80%) czy też z niepełnosprawnością intelektualną (45%) (Rylaarsdam, Guemez-Gamboa 2019).

Etiologia zaburzeń ze spektrum autyzmu jest wciąż bardzo słabo poznana. Przyjmuje się, że ASD jest wynikiem zarówno czynników środowiskowych, jak i genetycznych.

Dieta a ryzyko wystąpienia zaburzeń ze spektrum autyzmu

Dla prawidłowego rozwoju mikrobiomu jelitowego niezwykle ważne są pierwsze okresy życia człowieka. Karmienie piersią uznawane jest za najzdrowszą formę karmienia noworodków i niemowląt. Ponad 200 szczepów żywych mikroorganizmów przedostaje się do organizmu dziecka w wyniku przyjęcia mleka, do którego przedostały się na drodze wewnątrzustrojowej translokacji bakterie jelitowe rodzicielki. Równocześnie podczas karmienia piersią dziecko przyjmuje mikrobiom znajdujący się na brodawce sutkowej matki (Kotlińska, Huras 2017). Udowodniono, że dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu są krócej karmione piersią niż dzieci neurotypowe. Dodatkowo pokarmy uzupełniające są wprowadzane u niemowląt z ASD zdecydowanie później oraz obserwuje się u nich gorszą ich tolerancję niż u dzieci bez diagnozy ASD. Z badań wynika, że karmienie piersią dzieci ze spektrum autyzmu dłużej niż 12 miesięcy może być korzystne w redukcji objawów charakterystycznych dla ASD (Xiang i in. 2023).

W ostatnich latach w literaturze można odnaleźć dowody na to, że czynniki środowiskowe takie, jak dieta matki podczas okresu ciąży wpływa na rozwój neurologiczny dziecka (Sullivan i in. 2014; Lyall i in. 2014). Niedobór kwasu foliowego, witamin prenatalnych oraz kwasów tłuszczowych omega-3 można bezpośrednio korelować ze zwiększonym ryzykiem wystąpieniem ASD u dziecka (Schmidt i in. 2012; Schmidt i in. 2013; Suren i in. 2013; Madore i in. 2016). Również dieta wysokotłuszczowa spożywana przez matkę w czasie ciąży wpływa na rozwój neurologiczny płodu oraz może być skorelowana z ryzykiem wystąpienia zaburzeń ze spektrum autyzmu (Sullivan i in. 2012; Sullivan i in. 2014). Innym ważnym związkiem chemicznym niezbędnym do prawidłowego ukształtowania się cewy nerwowej jest kwas foliowy. Badania Schmidta i jego współpracowników wskazują, że przyjmowanie witamin prenatalnych w pobliżu terminu porodu dziecka wiąże się z 40% redukcją ryzyka urodzenia dziecka z ASD. Ci sami badacze wykazali, że matki dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu mają niższe całkowite spożycie kwasu foliowego w trzech pierwszych miesiącach ciąży niż matki dzieci neurotypowych (Schmidt i in. 2011). Ekspozycja matki na antybiotykoterapię w trakcie trwania ciąży negatywnie wpływa na skład mikrobiomu u potomstwa, co może nasilać objawy ASD w przyszłości. Udowodniono, że sto-

sowanie probiotyków w trakcie okresu prenatalnego może mieć korzystny wpływ na rozwój dziecka i potencjalnie zmniejsza rozwój objawów zaburzeń neurorozwojowych, takich jak autyzm (Collado i in. 2012).

U osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu często diagnozuje się również:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- alergie pokarmowe,
- selektywne wzorce żywieniowe,
- neofobię żywieniową,
- ograniczony repertuar żywieniowy,
- problemy sensoryczne podczas przyjmowania pokarmów (Peretti i in. 2018; Ranjan, Nasser 2015).

Jak wskazują badania około 90% dzieci z ASD doświadcza obaw związanych z przyjmowaniem pokarmów (Ledford, Gast 2006). Zaburzenia te prowadzą do niedoborów niektórych składników odżywczych takich jak witaminy, kwasy tłuszczowe i inne niezbędne do utrzymania homeostazy minerały. Niewystarczająca ilość tych związków chemicznych skutkuje zwiększeniem częstotliwości objawów ASD, a tym samym wpływają na holistyczne funkcjonowanie danej osoby. Udowodniono, że osoby w spektrum autyzmu powszechnie cierpią na niedobory żelaza, co też powoduje opóźnienie zarówno w sferze rozwoju poznawczego, jak i behawioralnego (Sidrak i in. 2014). Dzieci z ASD dziennie spożywają zdecydowanie mniej owoców i warzyw niż dzieci neurotypowe. Dodatkowo u dzieci ze spektrum autyzmu obserwowana jest silna preferencja spożywania żywności wysokoprzetworzonej, w tym niezdrowych przekąsek. Taka dieta prowadzi do zwiększenia wskaźnika otyłości wśród osób z ASD oraz powikłań takich, jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca (Peretti i in. 2018). Naukowcy wskazują, że skład diety wpływa na stan mikrobioty jelitowej (Rieder i in. 2017).

Metody terapeutyczne wpływające na skład mikrobiomu jelitowego

Prawidłowy skład mikroorganizmów zasiedlających jelita jest istotny w utrzymaniu homeostazy całego organizmu. Na jego różnorodność znaczny wpływ ma stosowana dieta. Współcześnie coraz częściej podkreśla się wagę modulacji bioty występującej w jelitach w celu redukcji objawów zaburzeń powiązanych z funkcjonowaniem osi jelitowo-mózgowej. W przypadku odchyleń występujących w strukturze mikrobiomu jelitowego (dysbiozy) najczęściej wykorzystuje się metody terapeutyczne takie jak: leczenie probiotykami, prebiotykami oraz przeszczep mikrobioty kałowej. Badania z ubiegłych lat donoszą, że stosowanie probiotyków, prebiotyków oraz transfer bioty jelitowej u osób z ASD wpływa

korzystnie na redukcję objawów związanych z występującymi u nich zaburzeniami (Yang i in. 2018).

Probiotyki są podawanymi doustnie preparatami, które zawierają najczęściej kilka szczepów drożdży lub bakterii mlekowych, przeważnie z rodziny *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Wpływają one korzystnie na trawienie pobranego przez człowieka pokarmu, wzmacniają jego układ immunologiczny oraz usprawniają wchłanianie niektórych witamin. Psychobiotykami nazywane są szczepy bakterii probiotycznych, które wykazują korzystne działanie na oś mikrobiom-jelita-mózg u osób z chorobami i zaburzeniami psychicznymi. Udowodniono, że *Lactobacillus rhamnosus* może redukować stany lękowe oraz depresyjne u osób przyjmujących ten szczep (Bravo i in. 2011). Naturalnie występujące probiotyki znajdują się między innymi w jogurtach, kefirach, kapuście kiszzonej czy kimchi.

Prebiotyki są substancjami odżywczymi mikroorganizmy kolonizujące jelito oraz wpływającymi korzystnie na rozrost danych szczepów. Są to nietrawione przez człowieka składniki żywności, do których zaliczamy między innymi inulinę, fruktooligosacharydy czy galaktooligosacharydy. W przeciwieństwie do probiotyków, prebiotyki nie zawierają żywych organizmów. Prebiotykiem może być błonnik bądź skrobia wstępująca naturalnie w niektórych pokarmach na przykład w korzeniu cykorii, bananie czy otrębach pszenicznych. Zdarzają się preparaty zawierające zarówno prebiotyki jak i probiotyki – takie produkty noszą nazwę synbiotyków.

Transfer mikrobioty jelitowej (FMT) w przeciwieństwie do probiotyków, które w swoim składzie zawierają jedynie kilka gatunków bakterii mlekowych pozwala na jednorazowy transfer około 1000 różnych mikroorganizmów występujących w jelitach. Polega on na przeniesieniu zawiesiny bioty jelitowej pobranej od zdrowego dawcy do układu pokarmowego biorcy (osoby z dysbiozą mikrobiomu) w celu regulacji składu mikrobiomu w okrężnicy. Przeszczep ten może przebiegać przy zastosowaniu kilku metod leczniczych. Wyróżnia się transfer przy użyciu kolonoskopii, kapsulek, lewatyw czy też zagłębników nosowo-gardłowych.

Terapia transferu mikrobioty jelitowej u osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu

Mikrobiom jelitowy może stymulować uwalnianie hormonów oraz neuroprzekazników, które znacząco wpływają na behavior człowieka. Udowodniono, że dzieci z ASD zdecydowanie częściej mają zaburzenia żołądkowo-jelitowe w porównaniu z ich neurotypowymi rówieśnikami. Wskazuje się na istotną korelację między występowaniem zaburzeń pracy układu pokarmowego (takimi jak zaparcia, biegunki), a stopniem nasilenia objawów ze spektrum autyzmu. Zjawi-

sko to można powiązać z potwierdzoną naukowo zwiększoną częstotliwością przyjmowania antybiotyków u dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu w ciągu ich pierwszych 3 lat życia (Kang i in. 2017). Częste zażywanie antybiotyków wpływa negatywnie na zróżnicowanie gatunkowe bioty jelitowej. Przyjmowanie leków z tej grupy prowadzi do dysbiozy w okrężnicy, co finalnie przekłada się na nadmierną kolonizację jelit przez bakterie wytwarzające neurotoksyny (np. *Clostridium tetani*). Zbyt duże namnożenie tego typu bakterii wpływa negatywnie na funkcjonowanie osi mikrobiom-jelito-mózg, a następnie prowadzi do nasilenia charakterystycznych objawów ASD (Pulikkan i in. 2019).

W 2017 roku Kang wraz ze swoimi współpracownikami przeprowadzili badanie, w którym wzięło udział 18 dzieci z ASD w wieku od 7 do 16 lat. Podczas prac badawczych obserwowano efekty działania terapii transferu mikrobioty (MTT – *Microbiota Transfer Therapy*). Okres badań wynosił 18 tygodni, podczas których rejestrowano częstotliwość objawów występujących zarówno z układu pokarmowego, jak i tych typowo związanych ze spektrum autyzmu. Wyniki wskazują, że istotnemu złagodzeniu uległy objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunki, zaparcia, niestrawność czy ból brzucha. Zauważono także, że średni wiek rozwojowy badanych dzieci wzrósł o 1,4 roku, a charakterystyczne objawy ASD zredukowały się o 22% w trakcie leczenia. Skuteczność terapii MTT potwierdza fakt, że w 18 tygodniu trwania terapii skład mikrobiomu jelitowego dzieci ze spektrum autyzmu był porównywalny ze składem bioty jelitowej dzieci neurotypowych, które stanowiły grupę kontrolną.

Grupę 18 dzieci z diagnozą ASD, które stanowiły grupę badawczą w powyższych badaniach poddano powtórnej obserwacji po 2 latach od zakończenia pierwszej terapii za pomocą MTT. Jak się okazało w 2019 roku widoczna była utrzymująca się znaczna poprawa objawów żołądkowo-jelitowych, natomiast objawy charakterystyczne dla ASD uległy jeszcze większej redukcji. Wyniki te świadczą o tym, że leczenie przy pomocy przeszczepu mikrobioty kałowej jest metodą długoterminowo bezpieczną i skuteczną w terapii osób ze spektrum autyzmu (Kang i in. 2019).

Podsumowanie

Coraz częściej prowadzone badania naukowe nad dysbiozą u osób ze spektrum autyzmu wskazują na istotę zastosowania metod terapeutycznych takich jak leczenie prebiotykami, probiotykoterapia oraz transfer mikrobioty jelitowej. Przeszczep bioty kałowej w większości przypadków uważany jest za metodę dobrze tolerowaną i bezpieczną, natomiast istnieje pewne ryzyko krótkoterminowych skutków ubocznych takich jak zaparcia, biegunki, wzdęcia, bóle brzucha czy

skurcze jelit. Udokumentowano nieliczne przypadki poważnych powikłań związanych z zastosowaniem FMT, a nawet przypadki zgonów. Przyczyną rezygnacji z leczenia metodą FMT są także poglądy etyczne i kulturowe (Ostrowska i in. 2013). Ryzyko, które jest związane z zastosowaniem przeszczepu mikrobiomu kałowego należy zestawić z wymiernymi korzyściami jakie płyną z wykorzystania tej metody. W przypadku leczenia probiotykami przyjmujemy maksymalnie około 20 korzystnych gatunków mikroorganizmów, natomiast podczas zastosowania FMT jest to ponad 1000 różnych gatunków drobnoustrojów jelitowych. Opisane w artykule doniesienia naukowe związane z modulacją zaburzonego składu mikrobiomu jelitowego u osób z ASD wskazują, że są to efektywne metody terapeutyczne zaburzeń żołądkowo-jelitowych, jak i tych charakterystycznych dla spektrum autyzmu.

Świadomość istnienia oraz skuteczności opisanych powyżej metod terapeutycznych może być przydatna dla specjalistów takich jak psychologzy, pedagodzy, pedagogzy specjali, terapeuci w trakcie współpracy z rodzicami dzieci bądź samymi dorosłymi z zaburzeniami ze spektrum autyzmu.

Bibliografia

- Arakawa H. (2020), *From Multisensory Assessment to Functional Interpretation of Social Behavioral Phenotype in Transgenic Mouse Models for Autism Spectrum Disorders*, *Front. Psychiatry*, 11:592408. doi: 10.3389/fpsy.2020.592408.
- Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. (2011), *Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 20,108 (38): 16050–5. doi: 10.1073/pnas.1102999108.
- Brunissen L., Rapoport E., Chawarska K., Adesman A. (2021), *Sex Differences in Gender-Diverse Expressions and Identities Among Youth with Autism Spectrum Disorder*, *Autism Res.*, 14: 143–155.
- Collado M.C., Cernada M., Bauerl C., Vento M., Perez-Martinez G. (2012), *Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages*, *Gut Microbes*, 3 (4): 352–65.
- Davies C., Mishra D., Eshraghi R.S., Mittal J., Sinha R., Bulut E. (2021), *Altering the Gut Microbiome to Potentially Modulate Behavioral Manifestations in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review*, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 128: 549–557.
- Dinan T.G., Cryan J.F. (2017), *The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. Gastroenterol*, *Clin. North. Am.*, 46: 77–89.
- Ersöz Alan B., Gülerman F. (2019), *The Role of Gut Microbiota in Autism Spectrum Disorder*, *Turk Psikiyatri Derg.*, 30: 210–219.
- Heiss C.N., Olofsson L.E. (2019), *The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system*, *J Neuroendocrinol*, 31, (5):e12684. doi: 10.1111/jne.12684.

- Hrdlicka M., Urbanek T., Rotreklova A., Kultova A., Valek O., Dudova I. (2023), *Predictors of age at diagnosis in autism spectrum disorders: the use of multiple regression analyses and a classification tree on a clinical sample*, Eur Child Adolesc Psychiatry.
- Johnson D., Letchumanan V., Thurairajasingam S., Lee L.H. (2020), *A Revolutionizing Approach to Autism Spectrum Disorder Using the Microbiome*, Nutrients, 12: 1983.
- Kang D.W., Adams J.B., Coleman D.M., Pollard E.L., Maldonado J., McDonough-Means S., Caporaso J.G., Krajmalnik-Brown R. (2019), *Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota*, Sci Rep, 9, 9 (1): 5821. doi: 10.1038/s41598-019-42183-0.
- Kang D.W., Adams J.B., Gregory A.C., Borody T., Chittick L., Fasano A., Khoruts A., Geis E., Maldonado J., McDonough-Means S., Pollard E.L., Roux S., Sadowsky M.J., Lipson K.S., Sullivan M.B., Caporaso J.G., Krajmalnik-Brown R. (2017), *Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study*, Microbiome, 5: 1, 10.
- Kogan M.D., Vladutiu C.J., Schieve L.A., Ghandour R.M., Blumberg S.J., Zablotsky B., Perrin J.M., Shattuck P., Kuhlthau K.A., Harwood R.L., Lu M.C. (2018), *The Prevalence of Parent-Reported Autism Spectrum Disorder Among US Children*, Pediatrics, 142, (6):e20174161. doi: 10.1542/peds.2017-4161.
- Kotlińska A., Huras H. (2017), *Źródła i rola mikroflory mleka kobiecego: przegląd literatury przedmiotu*, Zeszyty Naukowe Ochrony Zdrowia, Zdrowie Publiczne i Zarządzanie, 15 (2): 178–180.
- Ledford J.R., Gast D.L. (2006), *Feeding problems in children with autism spectrum disorders a review*, Focus Autism Other Dev Disabil, 21, 3: 153–66.
- Lyall K., Schmidt R.J., Hertz-Picciotto I. (2014), *Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders*, Int J Epidemiol, 43 (2): 443–64.
- Madore C., Leyrolle Q., Lacabanne C., Benmamar-Badel A., Joffre C., Nadjar A. (2016), *Neuroinflammation in autism: plausible role of maternal inflammation, dietary omega 3, and microbiota*, Neural Plast, 359, 7: 209.
- Martínez-González A.E., Andreo-Martínez P. (2020), *Prebiotics, Probiotics and Fecal Microbiota Transplantation in Autism: A Systematic Review*, Revista de psiquiatria y salud Ment., 13: 150–164.
- Ostrowska L., Marlicz W., Łoniewski I. (2013), *Transplantacja mikroflory jelitowej w leczeniu otyłości i zaburzeń metabolicznych — metoda nadal ryzykowna i niepotwierdzona wynikami badań klinicznych*, Forum Zaburzeń Metabolicznych, 4, 4: 161–169.
- Peretti S., Mariano M., Mazzocchetti C., Mazza M., Pino M.C., Verrotti Di Pianella A., Valenti M. (2019), *Diet: the keystone of autism spectrum disorder?*, Nutr Neurosci, 22 (12): 825–839.
- Ranjan S., Nasser J. (2015), *Nutritional status of individuals with autism spectrum disorders: do we know enough?*, Adv Nutr, 15, 6 (4): 397–407.
- Rieder R., Wisniewski P.J., Alderman B.L., Campbell S.C. (2017), *Microbes and mental health: a review*, Brain Behav Immun, 66: 9–17.
- Rylaarsdam L., Guemez-Gamboa A. (2019), *Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder*, Front Cell Neurosci, 13: 385.
- Schmidt R.J., Hansen R.L., Hartiala J., Allayee H., Schmidt L.C., Tancredi D.J. (2011), *Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism*, Epidemiology, 22 (4): 476–85.

- Schmidt R.J., Tancredi D.J., Ozonoff S., Hansen R.L., Hartiala J., Allayee H. (2012), *Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (childhood autism risks from genetics and environment) case-control study*, *Am J Clin Nutr*, 96 (1): 80–89.
- Sidrak S., Yoong T., Woolfenden S. (2014), *Iron deficiency in children with global developmental delay and autism spectrum disorder*, *J Paediatr Child Health*, 50 (5): 356–61.
- Sullivan E.L., Nousen E.K., Chamlou K.A., Grove K.L. (2012), *The impact of maternal high-fat diet consumption on neural development and behavior of offspring*. *Int J Obes Suppl*, 2: S7–S13.
- Sullivan E.L., Nousen L., Chamlou K. (2014), *Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior*, *Physiol Behav*, 123 (17): 236–42.
- Suren P., Roth C., Bresnahan M., Haugen M., Hornig M., Hirtz D. (2013), *Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children*, *J Am Med Assoc*, 309 (6): 570–7.
- Valentino F., Bruno L., Doddato G., Giliberti A., Tita R., Resciniti S. (2021), *Exome Sequencing in 200 Intellectual Disability/Autistic Patients: New Candidates and Atypical Presentations*, *Brain Sci*, 11: 936.
- Xiang X., Yang T., Chen J., Chen L., Dai Y., Zhang J., Li L., Jia F., Wu L., Hao Y., Ke X., Yi M., Hong Q., Chen J., Fang S., Wang Y., Wang Q., Jin C., Li T. (2023), *Association of feeding patterns in infancy with later autism symptoms and neurodevelopment: a national multicentre survey*, *BMC Psychiatry*, 23 (1): 174.
- Yang Y., Tian J., Yang B. (2018), *Targeting gut microbiome: a novel and potential therapy for autism*, *Life Sci*, 194: 111–19.