

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.38-21>

УДК: 616.896

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВОВЛЕЧЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Мирумян М.Л.

ЕГМУ, Лаборатория Нейронауки, КобРейн центр, Кафедра биохимии

Получена: 14.10.2024, рецензирована: 24.10.2024, принята: 31.10.2024

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, кишечная микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, врожденный иммунитет.

Расстройство аутистического спектра (РАС) – общее расстройство развития, характеризующееся стойким дефицитом способности начинать и поддерживать социальное взаимодействие и общественные связи, а также ограниченными интересами и часто повторяющимися поведенческими действиями. В РАС входят: синдром Аспергера, высокофункциональный аутизм, аутизм-савант, синдром Каннера, атипичный аутизм, синдром Ретта. Распространенность аутизма более чем в четыре раза выше среди мальчиков, чем среди девочек. Обычно аутизм имеет сопутствующие состояния, включая эпилепсию, депрессию, тревожность, синдром дефицита внимания и гиперактивности, а также проблемное поведение такое, как нарушение сна и самоповреждение [1]. Этиология РАС остается не до конца раскрытой и в большинстве своем неизвестной. Множество гипотез сходятся в предположении, что причинами развития РАС могут быть генетические, экологические факторы, материнский иммунитет и кишечная микробиота, что в последние годы также считается причиной развития РАС.

Целью работы является представление некоторых аспектов вовлеченности кишечной микрофлоры в патогенезе развития РАС.

Ось «кишечник-мозг»

Ось «кишечник-мозг» рассматривается как двусторонний путь биохимических реакций, проходящих между кишечником и мозгом, который осуществляет-

ся через нейроэндокринную систему, нейроиммунную систему, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, а также симпатическую и парасимпатическую нервные системы, энтеральную нервную систему и блуждающий нерв [10, 33].

Новейшие исследования однозначно показали влияние продуктов метаболизма микробиоты кишечника на работу желудочно-кишечного тракта, на эндокринную, нервную и иммунную системы [22, 29]. В патогенезе РАС большую роль играют семейства таких патогенных бактерий, как Clostridia, Desulfovibrio и Bacteroidetes. Основными продуктами метаболизма данных бактерий являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК): пропионовая, масляная и уксусная кислоты.

Важно, что КЦЖК являются не только источником энергии, но и влияют на созревание микроглии в центральной нервной системе (ЦНС). Имеются данные о том, что КЦЖК могут действовать как сигнальные молекулы в ЦНС [14, 19]. Также было показано, что кишечный микробиом обладает способностью метаболизировать первичные желчные кислоты во вторичные. Эти желчные кислоты также могут выполнять метаболическую активность, включая их сигнальную роль через TGR5 рецептор (рецептор желчных кислот, сопряженный с G-белком) в нервной системе [25].

Проведен ряд исследований с моделированием РАС, в которых выявлено опосредованное действие КЦЖК, в частности пропионовой кислоты, способствующей повышению окислительного стресса [27, 28] с последующей активацией иммунной системы.

Мембранные белки плотных контактов

У детей с РАС наблюдается изменение проницаемости кишечника, также называемое «дырявым кишечником». Из-за изменений состава микробиоты в сторону патогенной микрофлоры кишечника или при дисбактериозе в кишечнике происходит выработка и распространение мощных провоспалительных эндо-

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

М.Л. Мирумян

ЕГМУ, Лаборатория Нейронауки, КобРейн центр, кафедра биохимии

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна, 2

Эл. почта: margaritamirumyan@gmail.com

Тел.: (+374) 96 30 05 86

токсина под названием липополисахариды (ЛПС). Эти молекулы могут модулировать в ЦНС увеличение активности воспалительных маркеров в такой области, как миндалевидное тело, которое контролирует эмоции и поведение [18]. Это также приводит к выработке воспалительных цитокинов иммунными клетками, которые могут изменять нормальную физиологию и биохимию мозга и могут модулировать синтез воспалительных нейропептидов [23]. Фиорентино и др. продемонстрировали, что целостность кишечного барьера и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) были нарушены у людей с диагнозом РАС. Об этом свидетельствуют повышенная экспрессия генов клаудинов – CLDN5 и CLDN12 в мозге, сниженное количество белковых компонентов плотных контактов кишечника таких, как CLDN1, окклюдин (OCLN) и белок TRIC, а также повышенные уровни порообразующих клаудинов – CLDN2, CLDN10 и CLDN15 у пациентов с аутизмом по сравнению с контрольной группой.

Клаудины CLDN1, CLDN3, CLDN5, CLDN12 являются компонентами плотных контактов, которые в изоляции присутствуют в мозге, и повышенная экспрессия генов предполагает активацию компенсаторного механизма нарушенной целостности ГЭБ. Окклюдин и белок TRIC являются другими компонентами плотных контактов, связанных с повышенной плотностью эпителия и сниженной проницаемостью для макромолекул. Также существуют порообразующие клаудины такие, как CLDN2, CLDN10, CLDN15. Снижение уровня компонентов, формирующих барьер, и увеличение компонентов, формирующих поры, приводят к нарушению целостности кишечника [15]. Ось микробиота-кишечник-мозг играет ключевую роль в патогенезе аутизма различными способами: прежде всего и наиболее заметно, способствуя поддержанию проницаемости кишечника и формированию синдрома «дырявого кишечника» при аутизме из-за изменения состава микробиоты. Во-вторых, при аутизме микробиота играет определенную роль в чрезмерной активации иммунной системы, что приводит к нарушению регуляции работы иммунной системы [12, 21, 26].

Активация иммунной системы приводит к высвобождению хемокинов и цитокинов таких, как интерлейкин-1 бета (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), интерферон- γ (INF- γ), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), которые преодолевают ГЭБ. Эти медиаторы связываются с эндотелиальными клетками мозга и вызывают иммунные реакции в мозге [2, 9, 24]. Эшвуд и др. исследовали уровни цитокинов в образцах плазмы, полученных от

детей с РАС в возрасте от 2 до 5 лет и сравнили их с соответствующими образцами плазмы типично развивающихся детей того же возраста. Они обнаружили значительное увеличение уровня цитокинов, включая IL-1 β , IL-6 и IL-8, в плазме детей, страдающих РАС, в сравнении с контрольной группой детей, развивающихся типично [2].

TLR4-зависимый путь врожденного иммунитета

Одним из путей активации иммунной системы является активация врожденного иммунитета через активацию рецептора TLR4 (Toll-like receptor), который распознает и связывает ЛПС клеточной стенки патогенных грамотрицательных бактерий, инициируя иммунный ответ [5, 32]. Сигнал, передающийся в клетку через этот рецептор, является одним из древнейших в системе антибактериальной защиты организма. Основываясь на ключевой роли, которую врожденные иммунные клетки играют в иницировании и в управлении иммунным ответом, первичная дисфункция врожденного иммунитета может объяснить распространенные иммунологические аномалии при РАС. При первичном иммунном ответе на новый патоген преобладают врожденные иммунные ответы и адаптивные иммунные ответы. Главными звеньями этой цепи являются моноциты, которые дифференцируются в макрофаги в тканях, фагоцитируют патогены и представляют антигены Т-клеткам, которые, в свою очередь, могут стимулировать продуцирование антител В-клетками. В отличие от адаптивного иммунного ответа, опосредуемого Т- и В-клетками, врожденный иммунный ответ индуцированный моноцитами бывает быстрым (первичным), но не является антиген-специфичным. Врожденный иммунный ответ активируется благодаря узнаванию моноцитами высококонсервативных мотивов, общих для микроорганизмов, называемых «PAMPs» (патоген-ассоциированные молекулярные структуры), которые служат лигандами для TLR рецепторов [16]. Узнавание PAMP специфическими TLR-рецепторами на моноцитах приводит к продуцированию и высвобождению провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6 и TNF α . При этом показано, что цитокины, продуцируемые микроглией или моноцитами, могут влиять на нейронную функцию и нейрогенез, и в конечном итоге - на поведение. Сигналы, генерируемые через различные типы TLR-рецепторов путем распознавания отдельных PAMPs, выраженных конкретными бактериями или вирусами, могут приводить к дифференциальной активности врожденного иммунного ответа при РАС. Од-

нако, вовлеченность врожденной иммунной системы в патогенезе РАС очень мало изучена.

В немногочисленных исследованиях этого процесса были показаны нарушения иммунной функции, при этом выявлено наличие реактивных антител к определенным тканям мозга, искажение Т-клеточных ответов на митогены, изменение уровней цитокинов в головном мозге, в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и на периферии, а также изменения функций иммунных клеток таких, как моноциты и NK-клетки, ответственные за врожденный иммунитет [3, 4, 8].

Дэнни и др. показали значительное увеличение количества моноцитов у детей с РАС по сравнению со здоровыми детьми [30, 31]. Сообщалось о повышении уровней IL-1 β , IL-6, TNF α , TNFR1 и TNFR2, MCP-1 и MIP-1 β в ЦСЖ и мозговых тканях в ответ на активацию врожденного иммунного ответа. Кроме того, в образцах головного мозга у пациентов с РАС выявлены выраженная активация микроглии и астроцитов, повышение регуляции HLA-DR и увеличение уровней провоспалительных цитокинов, что обуславливало значительное нейровоспаление [17]. Недавние исследования транскрипции генов в посмертных образцах человеческого мозга показали, что несколько путей, связанных с врожденной иммунной функцией и его активацией, включая NF- κ B, MAP-киназу, MET, каспазы, TOLL и цитокины (IL-1R, IL-6, TNFR2) были затронуты в большей степени в мозговой ткани пациентов с РАС по сравнению с контролем [6].

Критическими регуляторами иммунных реакций на периферии и в ЦНС могут быть дисфункции в линиях клеток моноцитов, играющие ключевую роль в генерации иммунных аномалий, наблюдаемых при РАС, включая потенциальные аутоиммунные реакции [6, 34]. Поскольку фенотип микроглии в тканях мозга у пациентов с РАС очень похож на активированные моноциты / макрофаги [20], исследование ответов моноцитов *in vitro* после стимуляции может способствовать пониманию механизмов, лежащих в основе измененных врожденных иммунных реакций в мозге пациентов с РАС. С этой целью была исследована реакция культур моноцитов на соответствующие природные патогены. Проводилась стимуляция моноцитов хорошо охарактеризованными лигандами для TLR 2, TLR 4, TLR 5 и TLR 9 чтобы определить, существуют ли дифференциальные ответы на эти лиганды при РАС [13].

Культуры клеток моноцитов у детей с РАС реагировали на стимуляцию ЛПС значительным увеличением концентрации IL-1 β , по сравнению с контролем

наблюдалось почти двукратное увеличение ответов IL-1 β после стимуляции TLR4 ЛПС. Однако концентрация хемокина MCP-1 значительно снижалась. Подобная реакция ассоциировалась с ослаблением социальной интеграции и невербальным общением.

Эти результаты согласуются с предыдущими сообщениями об усиленной врожденной иммунной активности при РАС [7], а также указывают на то, что у многих пациентов с РАС может возникнуть нефункциональный врожденный иммунный ответ (аутоиммунные реакции).

Провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6 и TNF α), которые преимущественно производятся клетками линии моноцитов, представляют особый интерес для изучения нейроиммунологического вклада в психиатрические расстройства. Эти цитокины могут действовать как локально, так и центрально, что увеличивает нейровоспалительные реакции и/или влияет на функцию мозга (например, на индукцию серотонина из гипоталамуса), что может отражаться на поведении [11].

В поисках эффективного терапевтического вмешательства для улучшения симптомов РАС разработка методов лечения патофизических состояний по-прежнему требует дальнейшего глубокого изучения.

Заключение

Исследование воздействия метаболитов патогенной микрофлоры на развитие РАС является многообещающей областью, открывающей новые горизонты в понимании патогенеза аутизма. Будущие исследования помогут более точно определить механизмы, связывающие микробиоту и поведение, а также разработать более эффективные стратегии терапии для поддержки людей с РАС.

Хотя заболеваемость РАС растет, физического лечения не существует из-за отсутствия полноценного понимания триггеров, вызывающих данный спектр расстройств. Однако, исследования воздействия патогенной микробиоты кишечника на развитие РАС остаются актуальной и активно развивающейся областью медицины. Будущие исследования смогут более полно прояснить механизмы, связывающие микробиоту и аутизм, открыть новые пути для терапии и поддержки людей с РАС. Основываясь на данных министерств здравоохранения некоторых стран, педиатры в процессе улучшения симптоматики РАС у детей проводят также медикаментозное лечение, назначая антибиотики и противогрибковые препараты.

Изучение влияния метаболитов патогенной ми-

քոֆլորы на TLR4 в контексте PАС представляет собой многообещающую и важную область науки. Понимание взаимодействий между микробиотой, ее метаболитами и иммунными механизмами может привести к разработке инновационных терапевтических

подходов, способствующих улучшению состояния детей с PАС. Будущие исследования необходимы для более глубокого изучения этих сложных механизмов и их клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013, 992 p.
- Ashwood P., Krakowiak P., Hertz-Picciotto I., Hansen R., Pessah I., Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav. Immun.*, 25 (1), 2011, pp. 40-45 [View PDF] [View article] [View in Scopus] [Google Scholar]
- Ashwood P., Schauer J., Pessah I.N., Van de Water J. Preliminary evidence of the in vitro effects of BDE-47 on innate immune responses in children with autism spectrum disorders. *J. Neuroimmunol.*, 2009;208:130-135
- Ashwood P., Wakefield A.J. Immune activation of peripheral blood and mucosal CD3 lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms. *J. Neuroimmunol.*, 2006;173:126-134
- Brubaker S.W., Bonham K.S., Zanoni I., Kagan J.C. "Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective". *Annual Review of Immunology*, 201533: pp. 257-90
- Cabanlit M., Wills S., Goines P., Ashwood P., Van de Water J. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2007;1107:92-103
- Croonenberghs J., Bosmans E., Deboutte D., Kenis G., Maes M. Activation of the inflammatory response system in autism. *Neuropsychobiology*, 2002;45:1-6
- Denney D.R., Frei B.W., Gaffney G.R. Lymphocyte subsets and interleukin-2 receptors in autistic children. *J. Autism Dev. Disord.*, 1996;26:87-97
- De Theije C.G., Wu J., Da Silva S.L. et al. Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management *Eur. J. Pharmacol.*, 668 (Suppl 1), 2011, pp. S70-S80 [View PDF] [View article] [View in Scopus] [Google Scholar]
- Dinan T.G., Cryan J.F. The impact of gut microbiota on brain and behavior: implications for psychiatry. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 18 (6), 2015, pp. 552-558 [View in Scopus] [Google Scholar]
- Dunn A.J. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clin. Neurosci. Res.*, 2006;6:52-68
- Doenys C. Gut microbiota, inflammation, and probiotics on neural development in autism spectrum disorder. *Neuroscience*, 374, 2018, pp. 271-286 [View PDF] [View article] [View in Scopus] [Google Scholar]
- Enstrom Amanda M., Onore Charity E., Judy A. Van de Water and Paul Ashwood. Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders. *Brain Behav. Immun.*, 2010 Jan; 24(1): 64-71
- Erny D., de Angelis A.L.H., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E., Keren-Shaul H., Muhlakoiv T., Jakobshagen K., Buch T. et al. The host microbiota continuously controls the maturation and function of microglia in the CNS. *Nat. Neurosci.*, 2015; 18:965. doi: 10.1038/nn.4030. [Free article PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Florentino M., Sapone A., Senger S. et al.: Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol. Autism*, 7, 2016, p. 49 [View in Scopus] [Google Scholar]
- Fleer A., Krediet T.G. Innate immunity: toll-like receptors and some more. A brief history, basic organization and relevance for the human newborn. *Neonatology*, 2007;92:145-157
- Garbett K., Ebert P.J., Mitchell A., Lintas C., Manzi B., Mirnics K., Persico A.M. Immune transcriptome alterations in the temporal cortex of subjects with autism. *Neurobiol. Dis.*, 2008;30:303-311
- Haba R., Shintani N., Onaka Y., et al.: Lipopolysaccharide affects exploratory behaviors toward novel objects by impairing cognition and/or motivation in mice: possible role of activation of the central amygdala. *Behav. Brain Res.*, 228 (2), 2012, pp.423-431 [View PDF] [View article] [View in Scopus] [Google Scholar]
- Heiss C. N., Olofsson L.E. The role of intestinal microbiota in the development, functioning and disorders of the central nervous system and enteric nervous system. *J. Neuroendocrinol.*, 2019; 31 :e12684. doi: 10.1111/jne.12684. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Hess D.C., Abe T., Hill W.D., Studdard A.M., Carothers J., Masuya M., Fleming P.A., Drake C.J., Ogawa M. Hematopoietic origin of microglial and perivascular cells in brain. *Exp. Neurol.*, 2004;186:134-144
- Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S. et al.: Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155 (7) (2013), pp. 1451-1463 [View PDF] [View article] [View in Scopus] [Google Scholar]
- Jacquemin J., Ammiraju J.S., Haberer G. et al.: Fifteen million years of evolution in the *Oryza* genus shows extensive gene family expansion. *Mol. Plant.*, 2014;7:642-656
- Kastin A.J., Pan W. Concepts for biologically active peptides. *Curr. Pharmaceut. Des.*, 16 (30), 2010, pp. 3390-3400 [View in Scopus] [Google Scholar]
- Li W., Dowd S.E., Scurlock B., Acosta-Martinez V., Lyte M. Memory and learning behavior in mice is temporally associated with diet-induced alterations in gut bacteria. *Physiol. Behav.*, 96 (4-5), 2009, pp. 557-567 [View PDF] [View article] [View in Scopus] [Google Scholar]
- Nie Y., Hu J., Yan X. Crosstalk between bile acids and gut microbiota in host metabolism and health. *J. Zhejiang Univ. Sci., B*, 2015; 16 :436. doi: 10.1631/jzus.B1400327. [Free article PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Onore C., Careaga M., Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism *Brain Behav. Immun.*, 26 (3), 2012, pp. 383-392 [View PDF] [View article] [View in Scopus] [Google Scholar]
- Petrof E. O., Claud E. C., Gloor G. B., Allen-Vercoe E. Microbial ecosystems therapeutics: a new paradigm in medicine. *Benef. Microbes.*, 2013; 4:53-65
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C.M., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.*, 2010
- Surjyadipta B., Lukiw W.J., Alzheimer's disease and the microbiome. *Front. Cell Neurosci.*, 2013;7:153-160
- Sweeten T.L., Posey D.J., McDougle C.J. High blood monocyte counts and neopterin levels in children with autistic disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2003; 160:1691-1693
- Vargas D.L., Nascimbene C., Knshnan C., Zimmerman A.W., Pardo C.A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann. Neurol.*, 2005;57:67-81
- Vaure C., Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Frontiers in Immunology*, 2014, 07-10, 5: p. 316
- Wang Y., Kasper L.H. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav. Immun.*, 38, 2014, pp. 1-12. [View PDF] [View article] [Google Scholar]
- Wills S., Cabanlit M., Bennett J., Ashwood P., Amaral D.G., Van de Water J. Detection of autoantibodies to neural cells of the cerebellum in the plasma of subjects with autism spectrum disorders. *Brain Behav. Immun.*, 2009;23:64-74

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԱՂԻՔԱՅԻՆ ՄԻԿՐՈՖԼՈՐԱՅԻ ՆԵՐԳՐԱԿՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇ ԱՍԴԵԿՏՆԵՐ ԱՌԻՏԻԶՄԻ ՍԴԵԿՏՐԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ՊԱԹՈԳԵՆԵՆԶՈՒՄ

Միրումյան Մ.Լ.

ԵՊԲՀ, Նեյրոգիտության լաբորատորիա, «ԿոԲրեյն» կենտրոն, կենսաքիմիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ աուտիզմի սպեկտրի խանգարումներ, աղիքային միկրոբիոտա, կարճաշղթա ճարպաթթուներ, բնածին իմունիտետ:

Աուտիզմի սպեկտրի խանգարումը (ԱՍԽ) զարգացման խանգարում է, որը բնութագրվում է սոցիալական փոխազդեցության և հաղորդակցության թերություններով, ինչպես նաև սահմանափակ հետաքրքրություններով և կրկնվող վարքագծով: Հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ աղիք-ուղեղային առանցքը կարևոր դեր է ունի աուտիզմի պարթզենեզում, քանի որ աղիքային միկրոբիոտան արտադրում է կարճաշղթա ճարպաթթուներ, որոնք

ազդում են կենտրոնական նյարդային համակարգում միկրոբիոտայի վրա: Աղիքային թափանցելիության մեծացումը կարող է հանգեցնել նախաբորբոքային էնդոտոքսինների արտադրությանը և իմունային համակարգի ակտիվացմանը: Բնածին իմունային պատասխանի խնդիրները՝ ներառյալ ցիտոկինների արտադրության և մոնոցիտների ֆունկցիայի խանգարումը, տարածված են ԱՍԽ-ում: Նախաբորբոքային ցիտոկինները, ինչպիսիք են IL-1 β -ն, IL-6-ը և TNF α -ն, ազդում են նյարդային բորբոքման և վարքի վրա: Արդյունավետ թերապևտիկ միջամտությունների մշակման համար անհրաժեշտ է իրականացնել լրացուցիչ հետազոտություն:

SUMMARY

SOME ASPECTS OF INVOLVEMENT OF INTESTINAL MICROFLORA IN THE PATHOGENESIS OF THE DEVELOPMENT OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Mirumyan M.L.

YSMU, Laboratory of Neuroscience, CoBrain Center, Department of Biochemistry

Keywords: autism spectrum disorders, intestinal microbiota, short-chain fatty acids, innate immunity.

Autism spectrum disorder (ASD) is a developmental disorder characterized by deficits in social interaction and communication, as well as restricted interests and repetitive behaviors. Research suggests that the gut-brain axis plays an important role in the pathogenesis of autism, as the gut microbiota produces short-chain fatty acids that affect microglia in the central nervous system. Increased intestinal permeability can lead to the

production of pro-inflammatory endotoxins and activation of the immune system. Problems with the innate immune response, including impaired cytokine production and monocyte function, are common in ASD. Pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, and TNF α influence neuroinflammation and behavior. Further research is needed to develop effective therapeutic interventions.