



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-5-11>



Микробиота тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического спектра

Новикова В. П.¹, Яковенко А. Е.¹, Воронцов П. В.², Кликунова К. А.¹, Платонова А. Г.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», г. Санкт-Петербург, 194100, Литовская ул., дом 2, Россия

² Частное образовательное учреждение высшего образования «Медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург, 19527, Кондратьевский пр. 72, лит. А, Россия

³ ООО «Медбазис», г. Санкт-Петербург, 190013, Московский пр-т, д. 22, лит. Л, Россия

Для цитирования: Новикова В. П., Яковенко А. Е., Воронцов П. В., Кликунова К. А., Платонова А. Г. Микробиота тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического спектра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;198(2): 5–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-5-11

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, зав кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии»; ORCID: 0000-0002-0992-1709

Яковенко Анна Евгеньевна, студентка; ORCID: 0000-0002-1226-1764

Воронцов Павел Владимирович, студент; ORCID: 0000-0001-6564-4999

Кликунова Ксения Алексеевна, кандидат физико-математических наук, зав кафедрой медицинской физики

Платонова Анна Геннадьевна, Лаборатория микробной хроматографии; ORCID: 0000-0002-3344-8026

✉ Для переписки:

Новикова Валерия Павловна
novikova-vp@mail.ru

Резюме

Цель. Выявить возможных триггеров РАС по данным газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров крови.

Материалы и методы. Состояние пристеночной микробиоты тонкой кишки изучалось методом газовой хромато-масс-спектрометрии крови (по авторской методике Осипова Г. А.), обследованы 39 детей в возрасте от 1 до 10 лет, имеющие разнообразные гастроэнтерологические жалобы функционального характера. 26 детей (группа 1) не имели признаков аутизма и других психоневрологических проблем по заключению психолога. 13 детей (группа 2) наблюдались психиатром с диагнозом РАС, использовалась шкала оценки детского аутизма (CARS). Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 12. Использовался ROC — анализ.

Результаты. Выявлены значимые различия микробиоты тонкой кишки у детей, имеющих гастроинтестинальные симптомы и РАС в сравнении с детьми, имеющими только гастроэнтерологические дисфункции: преобладание *Clostridium perfringens* $P=0,041$, *Clostridium ramosum* $P<0,001$, *Eggerthella lenta* $P=0,026$ и *Nocardia asteroides* $P=0,020$.

Заключение. Избыточный рост клостридий характерен для РАС у детей.

Ключевые слова: микробиота кишечника и РАС, сдвиг кишечной микрофлоры, гастроинтестинальные симптомы у детей, *Clostridium ramosum*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-5-11>

Small intestine microbiota in children with autism spectrum disorders

V.P. Novikova¹, A. E. Iakovenko¹, P.V. Vorontsov², K. A. Klikunova¹, A. G. Platonova³¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, 194100 Litovskaya st., 2² Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russia, 19527, Kondratyevsky pr. 72, lit. A³ LLC "Medbasis", St. Petersburg, Russia, 190013, Moskovsky Prospect, 22, lit. L

For citation: Novikova V. P., Iakovenko A. E., Vorontsov P. V., Klikunova K. A., Platonova A. G. Small intestine microbiota in children with autism spectrum disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2): 5–11. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-5-11

✉ *Corresponding author:***Valeriya P. Novikova**
novikova-vp@mail.ru**Valeriya P. Novikova**, MD, PhD, Dr Med Sci The head of Department of Propedeutics Of Childhood Diseases;
ORCID: 0000-0002-0992-1709**Anna E. Iakovenko**, student; ORCID: 0000-0002-1226-1764**Pavel V. Vorontsov**, student; ORCID: 0000-0001-6564-4999**Kseniia A. Klikunova**, Candidate of Physics and Mathematics., Associate Professor of the Department of Medical Physics;
ORCID: 0000-0002-5978-5557**Anna G. Platonova**, Laboratory of Microbial Chromatography; ORCID: 0000-0002-3344-8026

Summary

The goal is to identify possible triggers for ASD by means of gas chromatography-mass spectrometry analysis using microbial blood markers.

Materials and methods. The parietal microbiota of the small intestine was studied by GC–MC of blood (according to the author's method of Osipov G. A.). 39 children aged 1 to 10 years were examined. They had various functional gastroenterological complaints. 26 children (group 1) had no signs of autism and other neuropsychiatric problems according to the psychologist's opinion. 13 children (group 2) were followed up by a psychiatrist and diagnosed with ASD according to CARS. Statistical materials were processed on a personal computer with STATISTICA 12 software. ROC analysis was performed.

Results. There were revealed significant differences in the small intestine microbiota among children with gastrointestinal symptoms and ASD and children with gastroenterological dysfunctions only: prevalence of *Clostridium perfringens* $P=0.041$, *Clostridium ramosum* $P<0.001$, *Eggerthella lenta* $P=0.026$ and *Nocardia asteroides* $P=0.020$.

Conclusion. Clostridial overgrowth is representative for children with ASD.

Keywords: gut microbiota and ASD, shift of intestinal microflora, gastrointestinal symptoms in children, *Clostridium ramosum*

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это группа патологических состояний, характеризующаяся трудностями социального общения и взаимодействия, ограниченным, повторяющимся поведением, интересами или деятельностью [1]. Статистика показывает, что РАС поражает около 1% взрослого и детского населения в разных странах [2, 3]; симптомы, как правило, отчетливо выявляются в возрасте 1–2 лет. РАС относят к нарушениям нервной системы (DSM V), однако причины заболевания и патогенез нарушений не установлены до сих пор [4]. В недавнем обзоре Navdahl A, и соавт. 2021 г. суммированы последние разработки в области генетических исследований

человека при аутизме, дополненные эпигенетическими и транскриптомными данными. Было показано, что клиническая гетерогенность аутизма отражается в сложной генетической архитектуре, включающей несколько типов общих и редких вариантов, от точечных мутаций до вариантов с большим числом копий, которые могут быть наследственными или спонтанными (denovo) [5]. В последние годы растет интерес к исследованию различных потенциальных факторов окружающей среды, эпигенетических и экологических факторов риска, а также к изучению нейробиологии РАС [6].

РАС сопровождается многими соматическими сопутствующими заболеваниями, среди которых

наиболее распространены заболевания желудочно-кишечного тракта; функциональные заболевания ЖКТ у детей с РАС встречаются в четыре раза чаще, чем у нейротипичной популяции [7]. Были обнаружены сильные корреляции между отдельными симптомами со стороны ЖКТ и сложным поведением и сопутствующими психическими проявлениями РАС [8]. Понимание механизмов, вызывающих дисфункцию в коммуникации между мозгом и кишечником, может привести к лучшему пониманию патофизиологии РАС и привести к открытию новых терапевтических стратегий. Появляется все больше доказательств того, что одним из ключевых модуляторов коммуникации кишечника и мозга при РАС является кишечный микробиом и ось мозг-кишечник-микробиом [9, 10, 11].

В последнее время для характеристики кишечного микробиома используют секвенирование гена 16S рРНК у бактерий, выделенных из стула. Некоторые исследования в этом направлении продемонстрировали при РАС значительный рост патогенных бактерий, включая клостридиальные виды и сниженное микробное разнообразие [12, 13, 14]. Также появились исследования, продемонстрировавшие повышение микробного разнообразия микробиоты детей с РАС в сравнении со здоровым контролем [15, 16]. В то же время некоторые исследования не обнаружили различий в разнообразии

кишечной микробиоты между пациентами с РАС и здоровыми людьми [17, 18]. У детей с РАС при исследовании фекального микробиома значимо чаще встречаются микроорганизмы родов *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Caloramator*, *Alistipes*, *Sarcina*, *Akkermansia*, семейств *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae* [15, 19, 20].

Изучение микробиоты тонкой кишки сегодня возможно с помощью метода газовой хроматомасс-спектрометрии (ГХ-МС) [21, 22, 23], которая позволяет определять в анализируемой пробе крови исследуемого клеточные липиды микробов – высшие жирные кислоты, альдегиды, спирты и стеринны и на их основе одновременно идентифицировать широкий спектр микроорганизмов, локализованных на щеточной кайме эпителия тонкой кишки [21, 24], в т.ч. анаэробов. Метод доступен, широко применяется в практическом здравоохранении, как альтернатива культуральным и дорогостоящим молекулярно-биологическим методам. Между тем, особенности микробиоты тонкой кишки при РАС сегодня не изучены.

Целью данного исследования является изучение особенностей микробиоты щеточной каймы у детей с РАС, имеющих гастроэнтерологические жалобы и выявление возможных триггеров РАС по данным газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров крови.

Материалы и методы

Состояние пристеночной микробиоты тонкой кишки изучалось методом газовой хромато-масс-спектрометрии крови (по авторской методике Осипова Г. А.), сертифицированным Росздравнадзором. (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010). Обследованы 39 детей в возрасте от 1 до 10 лет, имеющие разнообразные гастроэнтерологические жалобы (боли в животе, запоры, диарею и др.) функционального характера. 26 детей (группа 1) не имели признаков аутизма и других психоневрологических проблем по заключению психолога.

13 детей (группа 2) наблюдались психиатром с диагнозом РАС, использовалась шкала оценки детского аутизма (CARS). За 2 недели до обследо-

вания у всех детей исключался прием лекарственных препаратов, в т.ч. антибиотиков, про- и пребиотиков.

Статистическая обработка проводилась с использованием IBM SPSS Statistics 26. Количественные данные по микроорганизмам были представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1- Q3), т.к. гипотеза о нормальности распределения в выборке была отвергнута (критерий Шапиро-Уилка). Для сравнения групп с РАС и без РАС применялся критерий Манна-Уитни. При уровне $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми. Графическое представление данных выполнено с помощью программы Jamovi.

Результаты

Выявлены значимые различия микробиоты у детей, имеющих гастроинтестинальные симптомы и РАС в сравнении с детьми, имеющими только гастроэнтерологические дисфункции. Результаты представлены в таблице 1. Как следует из таблицы, всего 3 вида микроорганизмов: *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum* и *Nocardia asteroides* выявлялись у детей с РАС в значимо большем количестве, чем без такового и 3 вида микроорганизмов – *Clostridium tetani*, *Streptococcus spp*, *Streptomyces spp* – в меньшем.

Clostridium ramosum – анаэробная, неподвижная, тонкая, споробразующая, грамположительная бактерия, входящая в состав кишечной микробиоты человека и редко ассоциирующаяся с его

болезнями [25, 26]. Организм был переименован в *Erysipelatoclostridium ramosum* в 2013 году [27]. Хотя *C. Ramosum* непатогенна, она способна продуцировать протеазы иммуноглобулина A1 и A2, которые способствуют проникновению в слизистую оболочку кишечника у особо восприимчивых пациентов [28]. У детей раннего возраста и иммунокомпроментированных лиц *Clostridium ramosum* способна вызывать разнообразные гнойно-септические заболевания [29]. В последних исследованиях *C. ramosum* была связана с ожирением, диабетом, злокачественными новообразованиями, энтерогеморрагической инфекцией *E. coli* (EHEC) [28], однако сообщений о связи этой бактерии с РАС найти не удалось. В то же время, имеется большое количество публикаций,

Рисунок 1.
Содержание *Clostridium ramosum* у обследованных детей

Image 1.
Clostridium ramosum content in examined children

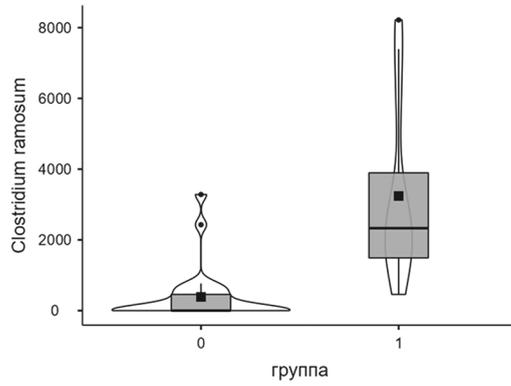


Рисунок 2.
Содержание *Clostridium perfringens* у обследованных детей

Image 2.
Clostridium perfringens content in examined children

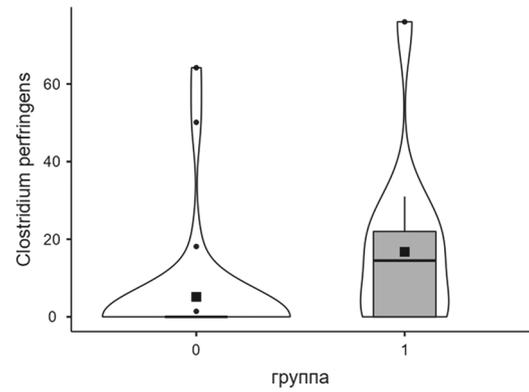


Рисунок 3.
Содержание *Clostridium tetani* у обследованных детей

Image 3.
Clostridium tetani content in examined children

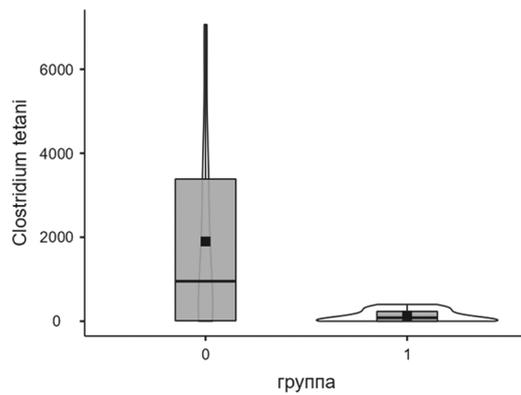


Рисунок 4.
Содержание *Nocardia asteroides* у обследованных детей

Image 4.
Nocardia asteroides content in examined children

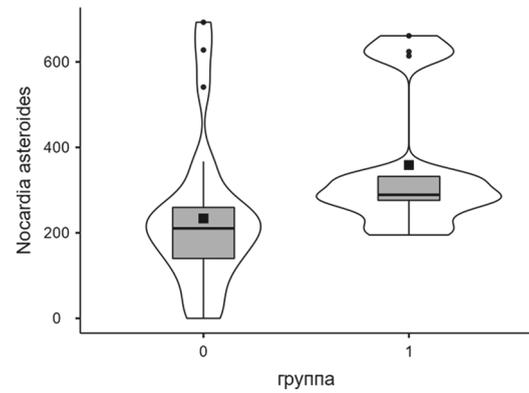


Рисунок 5.
Содержание *Streptococcus spp* у обследованных детей

Image 5.
Streptococcus spp content in examined children

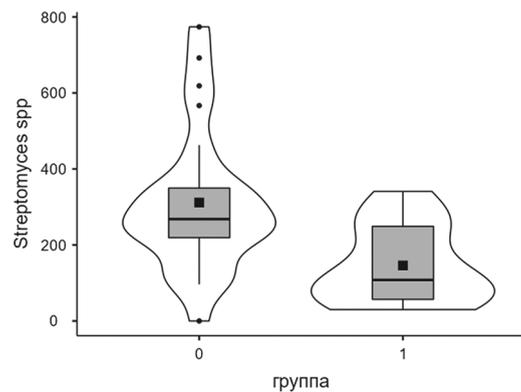


Рисунок 6.
Содержание *Staphylococcus epidermidis* у обследованных детей

Image 6.
Staphylococcus epidermidis content in examined children

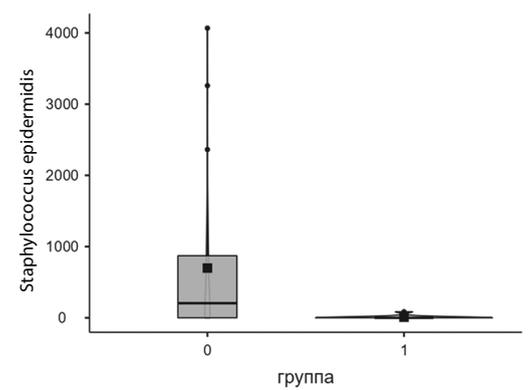


Таблица 1

Микроорганизм	Группа 1 (n=26) без РАС, кл/г ×10 ⁵	Группа 2 (n=13) с РАС, кл/г ×10 ⁵	p
<i>Clostridium perfringens</i>	0,0 (0,0–0,0)	14,5 (0,0–24,0)	0,035
<i>Clostridium ramosum</i>	0,0 (0,0–502,3)	2331,0 (1464,0–5180,0)	<0,001
<i>Clostridium tetani</i>	951,8 (0,0–3545,5)	83,0 (0,0–294,0)	0,019
<i>Nocardia asteroides</i>	210,4 (134,5–268,6)	289,0 (259,5–473,0)	0,008
<i>Streptococcus spp</i>	205,0 (0,0–956,8)	0,0 (0,0–0,0)	0,042
<i>Streptomyces spp</i>	268,1 (209,0–365,8)	108,0 (55,5–253,0)	0,003

свидетельствующих о значительном превышении (более, чем в 10 раз в сравнении со здоровым контролем) уровня клостридий при РАС у детей и изменении их качественного состава [30]. Влияние клостридий на РАС связывают со способностью этих бактерий продуцировать фенолы, дериваты р-крезола и индола, потенциально токсичные для человека [31]. Описаны преобладание *Clostridium bolteae*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium perfringens* в фекалиях пациентов с РАС по сравнению со здоровым контролем [30]. В нашем исследовании количество *Clostridium perfringens* также зависело от наличия РАС у детей с желудочно-кишечными симптомами, а количество *Clostridium tetani* даже было меньше. Содержание *Clostridium ramosum*, *Clostridium perfringens* и *Clostridium tetani* у обследованных детей представлены на рис. 1, 2 и 3.

Nocardia asteroides – облигатные аэробы, частично кислотоустойчивые, четкообразные, разветвляющиеся, грамположительные бациллы. Род *Nocardia* насчитывает множество видов, и всё большее их число признаётся причинами заболеваний человека. *N. asteroides* – обычно вызывает пневмонии и диссеминированные инфекции [32, 33, 34]. Данные о роли этого возбудителя при РАС не выявлено. Содержание *Nocardia asteroides* у обследованных детей представлено на рис. 4.

Streptococcus spp – род шаровидных или овоидных неспорообразующих грамположительных

факультативно-анаэробных бактерий, являются паразитами животных и человека. Обитают в дыхательных и пищеварительных путях, особенно в полости рта, носа, в толстой кишке [37].

Staphylococcus epidermidis – коагулаза-отрицательный вид стафилококков, представитель нормальной микрофлоры кожи человека, но проживает и в кишечнике человека; количество у разных людей индивидуально [35]. При нахождении на коже *Staphylococcus epidermidis* обычно непатогенен, однако некоторые его штаммы могут вызывать гнойно-септические осложнения после хирургических операций [36]. *Staphylococcus epidermidis* в избыточном количестве наблюдается при моторных нарушениях гастродуоденальной зоны [37]. Данные о увеличенном содержании этого патогена при РАС не найдено.

Содержание *Staphylococcus epidermidis* у обследованных детей представлено на рис. 6. По нашим данным, количество этих микробов у детей с гастроинтестинальными симптомами и РАС значительно меньше, чем у детей только с функциональной гастропатологией без РАС. В литературе подобных данных не обнаружено.

Значимые различия в содержании микроорганизмов в тонкой кишке у детей с гастроинтестинальными жалобами в зависимости от присутствия РАС.

Заключение

Среди детей, имеющих гастроинтестинальные симптомы и РАС, в сравнении с детьми, имеющими только гастроэнтерологические дисфункции, в тонкой кишке выявляется значимо больший рост *Clostridium ramosum*, *Clostridium perfringens* и *Nocardia asteroides* и сниженное количество *Clostridium tetani*, *Streptococcus spp* и *Streptomyces spp*. Присутствие гастроэнтерологических симптомов в обеих группах сравнения является важным фактором в нашем исследовании, т.к. желудочно-кишечные нарушения сами по себе могут быть связаны с нарушением микробиоты. Выявленные различия подтверждают общую концепцию взаимосвязи нарушений микробиоты и РАС.

Причиной расхождений с предыдущими публикациями по конкретным микроорганизмам может быть использование различных методик, исследование микробиоты тонкой, а не толстой кишки, различия в диете, лекарственной терапии и использовании различных групп сравнения или здорового контроля. Именно из-за большой разнородности в методике исследований по данной теме в настоящее время практически нет метаанализов, которые бы позволили обобщить имеющиеся данные. Для разработки новых стратегий терапии РАС необходимо продолжать исследования микробиоты при этом заболевании.

Литература | References

- American Psychiatric Association (2013). «Autism Spectrum Disorder. 299.00 (F84.0)». Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. pp. 50–59. doi:10.1176/appi.books.9780890425596. ISBN 978–0–89042–559–6.
- Brugha T.S., Brugha T.S., McManus S., Bankart J., et al. Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(5): 459–465
- Baio J., Wiggins L., Christensen D.L., et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67:1–23.
- Mughal S., Faizy R.M., Saadabadi A. Autism Spectrum Disorder. 2021 Aug 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
- Havdahl A., Niarchou M., Starnawska A., Uddin M., van der Merwe C., Warriar V. Genetic contributions to autism spectrum disorder. *Psychol Med*. 2021 Oct;51(13):2260–2273. doi: 10.1017/S0033291721000192
- Gyawali S., Patra B.N. Autism spectrum disorder: Trends in research exploring etiopathogenesis. *Psychiatry ClinNeurosci*. 2019 Aug;73(8):466–475. doi: 10.1111/pcn.12860
- Madra M., Ringel R., Margolis K.G. Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder. *Child AdolescPsychiatrClin N Am*. 2020 Jul;29(3):501–513. doi: 10.1016/j.chc.2020.02.005

8. Ferguson B. J., Dovgan K., Takahashi N., et al. The relationship among gastrointestinal symptoms, problem behaviors, and internalizing symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Front Psychiatry*. 2019;10:194. Published 2019 Apr 9. doi:10.3389/fpsy.2019.00194
9. Saurman V., Margolis K. G., Luna R. A. Autism Spectrum Disorder as a Brain-Gut-Microbiome Axis Disorder. *DigDisSci*. 2020 Mar;65(3):818–828. doi: 10.1007/s10620-020-06133-5
10. Nutrition, microbiota and health: psycho-intellectual and metabolic aspects. Ivanov D. O., Uspensky Yu. P., Gurova M. M., Fominykh Yu. A. In the book: Guide to Perinatology. Ivanov D. O., Avrelkina E. V., Aleksandrovich Yu. S., Aleshina E. I., Andrushenko N. V., Barabanova L. V., Belmer S. V., Bekhtereva M. K., Bogdanova N. M., Boytsova E. A., Brzheskiy V. V., Vasilyeva O. E., Vilnits A. A., Vlasyuk V. V., Voronin D. V., Vorontsova L. V., Garmashov Yu. A., Gasilina T. V., Gorelova I. V., Gorlanov I. A. and others. In two volumes. St. Petersburg, 2019: 834–857. (In Russian)
Питание, микробиота и здоровье: психо-интеллектуальные и метаболические аспекты. Иванов Д. О., Успенский Ю. П., Гурова М. М., Фоминых Ю. А. В книге: Руководство по перинатологии. Иванов Д. О., Аврелькина Е. В., Александрович Ю. С., Аleshina Е. И., Андрущенко Н. В., Барабанова Л. В., Бельмер С. В., Бехтерева М. К., Богданова Н. М., Бойцова Е. А., Бржеский В. В., Васильева О. Е., Вильниц А. А., Власюк В. В., Воронин Д. В., Воронцова Л. В., Гармашов Ю. А., Гасилина Т. В., Горелова И. В., Горланов И. А. и др. В двух томах. Санкт-Петербург, 2019: 834–857.
11. Johnson D., Letchumanan V., Thurairajasingam S., Lee L. H. A Revolutionizing Approach to Autism Spectrum Disorder Using the Microbiome. *Nutrients*. 2020 Jul 3;12(7):1983. doi: 10.3390/nu12071983
12. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M. L., Relman D. A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008; 6(11): e280.
13. Kang D. W., Ilhan Z. E., Isern N. G., Hoyt D. W., Howsmon D. P., Shaffer M., et al. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*. 2018; 49: 121–31. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.12.007
14. Kang D. W., Park J. G., Ilhan Z. E., Wallstrom G., LaBaer J., Adams J. B., et al. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One*. 2013; 8(7): e68322. doi: 10.1371/journal.pone.0068322
15. Fattorusso A., Di Genova L., Dell'Isola G., Mencaroni E., Esposito S. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*. 2019; 11(3): 521. doi:10.3390/nu11030521
16. Finegold S. M., Dowd S. E., Gontcharova V., Liu C., Henley K. E., Wolcott R. D., et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010; 16(4): 444–53. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.06.008
17. Pulikkan J., Maji A., Dhakan D. B., Saxena R., Mohan B., Anto M. M., et al. Gut microbial dysbiosis in Indian children with autism spectrum disorders. *Microb. Ecol*. 2018; 76(4): 1102–14. doi: 10.1007/s00248-018-1176-2
18. Son J. S., Zheng L. J., Rowehl L. M., Tian X., Zhang Y., Zhu W., et al. Comparison of fecal microbiota in children with autism spectrum disorders and neurotypical siblings in the Simons Simplex collection. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0137725. doi: 10.1371/journal.pone.0137725
19. De Angelis M., Francavilla R., Piccolo M., De Giacomo A., Gobbetti M. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2015; 6(3): 207–13. doi: 10.1080/19490976.2015.1035855
20. Finegold S. M. *Desulfovibrio* species are potentially important in regressive autism. *Med. Hypotheses*. 2011; 77(2): 270–4. doi: 10.1016/j.mehy.2011.04.032
21. Osipov G. A., Boyko N. B., Novikova V. P., et al. Method of mass spectrometry of microbial markers as a method for assessing the intestinal parietal microbiota in diseases of the digestive system. St. Petersburg. 2013. (In Russian)
Осипов Г. А., Бойко Н. Б., Новикова В. П., Гриневич В. Б., Федосова Н. Ф., Цех О. М., Токарева Е. В., Земскова Е. А. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения. Санкт-Петербург. 2013.
22. Gurova M. M., Romanova T. A., Novikova V. P., Avilova I. A. Application of the method of chromatography-mass spectrometry to assess the state of intestinal microflora. *Medical equipment*. 2015;1 (289): 9–10. (In Russian)
Гурова М. М., Романова Т. А., Новикова В. П., Авилова И. А. Применение метода хромато-масс-спектрометрии для оценки состояния микрофлоры кишечника. Медицинская техника. 2015;1 (289): 9–10.
23. Fenollar, F. Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections. *J. Clin. Microbiol*. 2006;44(3):1018–1028.
24. Osipov, G. A., Verkhovtseva N. V. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers. *Benef. Microbes*. 2011;2(1):63–78.
25. Milosavljevic M. N., Kostic M., Milovanovic J., et al. Antimicrobial treatment of *Erysipelatoclostridium ramosum* invasive infections: a systematic review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2021 Apr 12;63: e30. doi: 10.1590/S1678-9946202163030. eCollection 2021.
26. Holdeman L. V., Cato E. P., Moore W. E. C. *Clostridium ramosum* (Vuillemin) comb. nov.: emended description and proposed neotype strain. *Int J Syst Bacteriol*. 1971;21:35–39. doi: 10.1099/00207713-21-1-35
27. Yutin N., Galperin M. Y. A genomic update on clostridial phylogeny: gram-negative spore-formers and other misplaced clostridia. *Environ Microbiol*. 2013;15:2631–2641.
28. Legaria M. C., García S. D., Tudanca V., et al. *Clostridium ramosum* rapidly identified by MALDI-TOF MS. A rare gram-variable agent of bacteraemia. *Access Microbiol*. 2020;2(8): acmi000137. doi:10.1099/acmi.0.000137
29. Forrester J. D., Spain D. A. *Clostridium ramosum* bacteremia: case report and literature review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014 Jun;15(3):343–6. doi: 10.1089/sur.2012.240
30. Blagonravova A. S., Zhilyaeva T. V., Kvashnina D. V. Disorders of the intestinal microbiota in autism spectrum disorders: new horizons in the search for pathogenetic approaches to therapy. Part 1. Features of the gut microbiota in autism spectrum disorders. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2021;98 (1) (In Russian) doi: 10.36233/0372-9311-62
Благонаравова А. С., Жилыева Т. В., Квашнина Д. В. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии.

- Часть 1. Особенности кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2021; 98 (1) doi: 10.36233/0372-9311-62
31. Finegold S. M. Therapy and epidemiology of autism – clostridial spores as key elements. *Med. Hypotheses*. 2008; 70(3): 508–11. doi: 10.1016/j.mehy.2007.07.019
 32. Brown-Elliott B. A., Brown J. M., Conville P. S., Wallace R. J. Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Apr;19(2):259–82. doi: 10.1128/CMR.19.2.259–282.2006
 33. Soleimani M., Masoumi A., Khodavaisy S., Heidari M., Haydar A. A., Izadi A. J. Current diagnostic tools and management modalities of *Nocardia keratitis*. *Ophthalmic Inflamm Infect*. 2020 Dec 2;10(1):36. doi: 10.1186/s12348-020-00228-w
 34. Strati F., Cavalieri D., Albanese D., De Felice C., Donati C., Hayek J., et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017; 5(1): 24. doi: 10.1186/s40168-017-0242-1
 35. Belmer S. V., Ardatskaya M. D., Akopyan A. N. Short-chain fatty acids in the treatment of functional bowel disease in children: theor. justification and practice. Application. Moscow. Prima Print, 2015. 48 P. (In Russian)
 - Бельмер С. В., Ардатская М. Д., Акопян А. Н. Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей: теорет. обоснование и практ. применение М. Прима Принт:2015:48.
 36. Méric G., et al. Disease-associated genotypes of the commensal skin bacterium *Staphylococcus epidermidis*. *Nature Communications*. 2018; 9 (1) doi: 10.1038/s41467-018-07368-7
 37. Vakhrushev Ya. M., Busygina M. S., Lukashevich A. P. Chronic duodenal insufficiency and the state of the intestinal microbiota. *Vyatka Medical Bulletin*, 2021; 2 (70):32–38. (In Russian)
Вахрушев Я. М., Бусыгина М. С., Лукашевич А. П. Хроническая дуоденальная недостаточность и состояние интестинальной микробиоты. Вятский медицинский вестник 2021; 2(70):32–38.
 38. Atlas of Medical Microbiology, Virology and Immunology / Edd. A. A. Vorobyova, A. S. Bykova. Moscow. Medical Information Agency Publ. 2003:37. (In Russian)
Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / Под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003:37.