

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-80-85>

Микробиота тонкой кишки у больных с COVID-19

Карпеева Ю.С.^{1,2}, Кликунова К.А.¹, Платонова А.Г.³, Балукова Е.В.⁴

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ, 197110, Санкт-Петербург, Морской проспект, д. 3, Россия

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

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, Россия

Для цитирования: Карпеева Ю. С., Кликунова К. А., Платонова А. Г., Балукова Е. В. Микробиота тонкой кишки у больных с COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 80–85. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-80-85

✉ Для переписки:

Карпеева

Юлия Сергеевна

rovetyevaj@yandex.ru

Карпеева Юлия Сергеевна, к.м.н., ст.научн.сотр. лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии; врач-терапевт отделения терапии и врачей общей практики

Кликунова Ксения Алексеевна, к.ф.-м.н., доцент кафедры медицинской физики

Платонова Анна Геннадьевна, ведущий специалист

Балукова Екатерина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Резюме

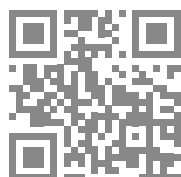
На сегодняшний день остается актуальным вопросом исследование взаимосвязи кишечного микробиома и инфекции COVID-19. Как известно, ЖКТ является входными воротами инфекции SARS-CoV2, а распространенность гастроинтестинальных проявлений достигает 17,6%.

Проведенные исследования свидетельствуют в пользу изменения состава микрофлоры кишечника у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами без респираторной инфекции, изучается их влияние на течение и прогноз заболевания.

Ключевые слова: инфекция Covid-19, микробиом кишечника

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: SKOUWV





Microbiota of the small intestine in patients with COVID-19

Yu. S. Karpeeva^{1,2}, K. A. Klikunova¹, A. G. Platonova³, E. V. Balukova⁴

¹ Saint Petersburg State Pediatrics Medical University, 194100, St. Petersburg, 2, letter Zh, st. Litovskaya, Russia

² The Consultative and Diagnostic Centre with Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation, 197110, St Petersburg, 3 Morskoy pr., Russia

³ Laboratory of microbial chromatography "MedBasis", 190013, Saint-Petersburg, 22 Moskovsky pr., Russia

⁴ Saint Petersburg State University, 199034, St Petersburg, 7–9 Universitetskaya Emb., Russia

For citation: Karpeeva Yu. S., Klikunova K. A., Platonova A. G., Balukova E. V. Microbiota of the small intestine in patients with COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11): 80–85. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-80-85

✉ **Corresponding author:**

Yulia S. Karpeeva

povetyevaj@yandex.ru

Yulia S. Karpeeva, MD, PhD, senior researcher of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics; therapist of the department of therapy and general practitioners; ORCID: 0000-0002-3351-6084; Web of Science Researcher ID: F-2913-2018

Kseniia A. Klikunova, candidate of Physics and Mathematics, Associate Professor of the Department of Medical Physics; ORCID: 0000-0002-5978-5557

Anna G. Platonova, Leading Specialist; ORCID: 0000-0002-3344-8026

Ekaterina V. Balukova, MD, PhD, associate professor of the department of propaedeutic of internal diseases and gastroenterology; ORCID: 0000-0002-7115-1768; Scopus Author ID: 23975685300, Web of Science Researcher ID: AAI-3188-2021

Summary

To date, the study of the relationship between the intestinal microbiome and COVID-19 infection remains a topical issue. As is known, the gastrointestinal tract is the entrance gate for SARS-CoV2 infection, and the prevalence of gastrointestinal manifestations reaches 17,6%.

The conducted studies testify in favor of changes in the composition of the intestinal microflora in patients with COVID-19 compared with patients without a respiratory infection, their influence on the course and prognosis of the disease is being studied.

Keywords: Covid-19 infection, gut microbiome

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Кишечная микробиота считается сегодня экстракорпоральным органом, влияющим на метаболизм, иммунный ответ и воспаление в организме человека [1, 2]. Этот орган наделен огромным количеством необходимых для человека функций: участие в пищеварении (расщепление пищевых волокон, синтез пищеварительных ферментов), синтезе витаминов, иммунной защите (синтез иммуноглобулина А и интерферонов), нейтрализации вредных/токсичных соединений, регуляции эндокринной и нервной систем (microbiom-gut-hormone-brain axis) [3].

Накопленный материал о патогенетически значимой связи между микробиотой и рядом патологических состояний позволяет говорить о микробиоте, как о ключевом факторе. Однако четкое понимание механизмов этой взаимосвязи остается неизвестным.

Через систему двунаправленных осей микробиота участвует в функционировании различных органов и систем и определяет здоровье хозяина [4, 5]. В последние годы особый интерес вызывает ось «легкие-кишечник» [6, 7, 8]. В период с января

2015 года по июнь 2021 года опубликован систематический обзор исследований, описывающий микриом кишечника у пациентов с вирусными или бактериальными заболеваниями респираторного тракта по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Он отразил снижение разнообразия микриома кишечника (Шеннон) на 1,45 единицы (95% ДИ, 0,15–2,50 ($p < 0,0001$)) и более низкое количество таксонов ($p < 0,0086$) у данных пациентов. Отмечено уменьшение количества *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Ruminococcus* и увеличение количества *Enterococcus* [7]. Также выявлены значимые изменения кишечной микробиоты и при инфекции COVID-19 [9, 10, 11]. Как и органы дыхания, пищеварительный тракт относится к входным воротам инфекции COVID-19, является местом репликации и размножения вируса. Высокая экспрессия АПФ2 в кишечном тракте делает тонкий и толстый кишечник восприимчивым к инфекции SARS-CoV-2. В исследовании Wölfel R. и соавт. вирус SARS-CoV-2 был выявлен в образцах кала у половины пациентов с COVID-19 [12].

По данным ряда других исследований, начиная уже с 5-го дня заболевания РНК SARS-CoV-2 может определяться в кале и сохраняться у части больных даже после исчезновения респираторной симптоматики и отрицательного ПЦР теста [13, 14].

Изменения микробиоценоза кишечника у больных с COVID-19 заключаются в уменьшении количества бутират и пропионат-продуцирующих микроорганизмов (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcus obeum*, *Faecalibacterium prausnitzii*), а также *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* и *Bacteroides ovatus*, способных снижать в пищеварительном тракте экспресси АПФ2, который связывается с S-протеином вируса и способствует его проникновению внутрь клетки. На этом фоне увеличивается численность условно-патогенных бактерий (*Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*, *Clostridium hathewayi*, *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis*, *Morganella morganii*) [15, 16]. По данным Silan Gu и соавт. были отобраны пять окончательных биомаркеров *Fusicatenibacter*, *Romboutsia*, *Intestinibacter*, *Actinomyces*, *Erysipelatoclostridium*, значимо отличающих группу COVID-19 и контрольную группу здоровых [11].

Изменение состава микрофлоры кишечника у пациентов с COVID-19 сопровождается снижением синтеза цитозольных и мембранных белков межклеточных плотных контактов, что способствует повышению проницаемости слизистой оболочки, активации кишечной иммунной системы и развитию в кишке воспаления «низкой степени активности» (low-grade mucosal inflammation), что может объяснять появление гастроинтестинальных симптомов у данной категории больных. Нарушение кишечного барьера SARS-CoV-2 может привести к повышению уровня системных бактериальных липополисахаридов и пептидогликана

и усилению воспаления. Таким образом, микробный дисбиоз и повышенная проницаемость кишечника могут способствовать цитокиновому шторму у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [17]. Кроме того, можно предполагать и опосредованное поражение желудочно-кишечного тракта при этиотропной терапии коронавирусной инфекции и лечении осложненных форм COVID-19 антибактериальными препаратами.

Обсуждается причастность дисбактериоза кишечника к неэффективности и побочным эффектам вакцин против COVID-19, а также возможности модуляции кишечной микробиоты для профилактики и лечения COVID-19 [18, 19, 20, 21]. В то же время отмечается высокая гетерогенность между исследованиями, которая может быть объяснена различиями в методах изучения микробиома и искажающими эффектами.

В последние годы для изучения пристеночной микробиоты кишечника применяется метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ–МС) [22, 23, 24], который позволяет определять в анализируемой пробе крови исследуемого образца клеточные липиды микробов – высшие жирные кислоты, альдегиды, спирты и стерины и на их основе одновременно идентифицировать широкий спектр микроорганизмов, в т.ч. анаэробов. Метод доступен и широко применяется в практическом здравоохранении как альтернатива культуральным и дорогостоящим молекулярно-биологическим методам. Но нужно помнить, что особенности пристеночной микробиоты при COVID-19 сегодня не изучены.

Целью данного исследования является изучение особенностей пристеночной микробиоты кишечника у пациентов с COVID-19 в сравнении со здоровым контролем методом ГХ–МС микробных маркеров крови.

Материалы и методы

Нами обследован 21 пациент в возрасте от 30 до 60 лет (группа 1), страдающие инфекцией COVID-19 в среднетяжелой форме, не получавшие антибиотиков, про- и пребиотиков. Контрольную группу составили здоровые добровольцы (n=19) аналогичного возраста. Всем пациентам выполнена ГХ–МС микробных маркеров крови по Осипову Г. А. (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010). Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием IBM SPSS

Statistics 26. Количественные данные по микроорганизмам были представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3. Гипотеза о нормальности распределения в выборках проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения группы COVID-19 с группой контроля применялся критерий Манна-Уитни. При уровне $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми. Графическое представление данных выполнено с помощью программы Jamovi.

Результаты

Согласно полученным нами данным было выявлено, что содержание ряда микроорганизмов у больных COVID-19 было значимо ниже, чем у здоровых лиц. Данные представлены в таблице 1.

Такие микроорганизмы, как *Corineform CDC-group XX*, *Fusobacterium/Haemophilus*, *Streptococcus spp*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus spp*, вирус Эпштейна-Барр у больных COVID-19 отсутствовали полностью, что имело значимые различия с группой

здоровых (таблица 2). Эти данные свидетельствуют о снижении микробного разнообразия при COVID-19, описанного ранее при использовании молекулярно-генетических методов [9, 10, 11].

Содержание большого числа микроорганизмов у больных COVID-19 было значимо выше, чем у здоровых лиц. Данные представлены в таблице 3.

Полученные данные не совпадают с результатами молекулярно-генетических исследований. Поскольку

Таблица 1.
Снижение числа
некоторых микро-
организмов у боль-
ных COVID-19

Микроорганизм	Ковид (n=21)			Здоровый контроль (n=19)			p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
<i>Actinomyces spp</i>	6,00	9,71	13,63	26,00	31,00	50,00	<0,001
<i>Alcaligenes spp</i>	13,72	16,53	20,67	628,57	744,34	924,23	<0,001
<i>Clostridium coccoides</i>	23,20	37,52	58,58	613,31	1029,10	1411,48	<0,001
<i>Clostridium perfringens</i>	7,80	8,67	12,01	5,50	21,17	34,94	<0,001
<i>Clostridium tetani</i>	148,74	186,85	309,58	1386,80	2117,59	3823,35	<0,001
<i>Lactococcus spp</i>	325,00	495,59	694,22	478,67	1263,60	1592,92	0,001
<i>Propionibacterium jensenii</i>	129,64	256,78	351,97	1004,29	1294,78	2321,25	<0,001
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,00	4,22	17,14	381,64	498,81	608,19	<0,001
<i>Micromycetes spp</i> (ситостерол)	235,04	358,66	470,00	441,24	681,54	1188,31	<0,001

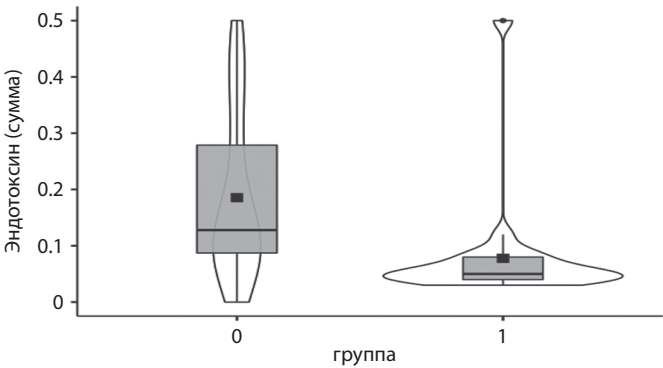
Таблица 2.
Исчезновение
некоторых микро-
организмов у боль-
ных COVID-19

Микроорганизм	Ковид (n=21)			Здоровый контроль (n=19)			p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
<i>Corineform CDC-group XX</i>	0,00	0,00	0,00	188,18	333,69	630,36	<0,001
<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	0,00	0,00	0,00	1649,13	2805,93	4378,79	<0,001
<i>Streptococcus spp</i>	0,00	0,00	129,34	237,51	329,02	477,33	<0,003
<i>Bacillus cereus</i>	0,00	0,00	0,00	103,56	157,49	217,70	<0,001
<i>Enterococcus spp</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	124,42	0,034
Вирус Эпштейна-Барр	0,00	0,00	0,00	558,46	699,85	1415,93	<0,001

Таблица 3.
Повышение числа
некоторых микро-
организмов у боль-
ных COVID-19

Микроорганизм	Ковид (n=21)			Здоровый контроль (n=19)			p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
<i>Actinomyces viscosus</i>	481,71	580,09	719,92	9,97	20,96	83,47	<0,001
<i>Bifidobacterium spp</i>	620,99	876,87	1240,03	28,14	41,93	67,34	<0,001
<i>Clostridium propionicum</i>	139,88	206,12	251,74	0,00	25,09	34,35	<0,001
<i>Clostridium ramosum</i>	1174,21	1965,04	2373,26	12,79	47,58	107,75	<0,001
<i>Eggerthella lenta</i>	146,73	195,13	260,63	0,00	6,90	42,31	<0,001
<i>Eubacterium spp</i>	2864,85	4100,46	4539,37	131,28	200,45	261,69	<0,001
<i>Lactobacillus spp</i>	1354,47	1789,20	2022,62	0,00	0,00	0,00	<0,001
<i>Propionibacterium acnes</i>	23,61	53,31	89,72	0,00	0,00	0,00	<0,001
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	1433,39	1729,68	2345,71	0,00	7,25	32,81	<0,001
<i>Rhodococcus spp</i>	33,86	47,63	60,44	7,14	10,61	42,36	0,004
<i>Ruminococcus spp</i>	316,98	461,52	519,68	51,98	61,88	100,76	<0,001
<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробн)	214,39	227,66	296,86	36,23	100,34	140,28	<0,002
<i>Streptomyces spp</i>	111,68	151,46	182,70	0,00	0,00	177,06	0,003
<i>Candida spp</i>	357,99	429,40	510,66	0,00	0,00	0,00	<0,001
<i>Micromycetes spp</i> (кампестерол)	206,18	321,86	417,01	46,23	57,89	142,51	<0,001
Цитомегаловирус	783,94	1365,44	2566,77	0,00	0,00	0,00	<0,001

Рисунок 1.
Уровень эндоток-
сина у обследован-
ных лиц.
Figure 1.
The level of endo-
toxin in the exam-
ined individuals.



метод ГХ–МСМ в большей степени изучает микро-
биоту тонкой кишки, можно говорить о наличии
синдрома избыточного роста в тонкой кишке при
COVID-19, что клинически проявляется гастроин-
тестинальными симптомами (до 50%) [9, 10].

Метод ГХ–МСМ позволяет также оценивать уро-
вень эндотоксемии, имеющий патогенетическое
значение при инфекционных заболеваниях [25].
У обследованных лиц при COVID-19 уровень эн-
дотоксина оказался значимо выше (рис. 1).

Заключение

На основании подученных данных, можно предположить, что необходимы дальнейшие когортные исследования для понимания роли изменения микробиома кишечника, вызванного инфекциями

респираторного тракта, в том числе COVID-19, что может послужить разработке новых терапевтических подходов при лечении вирусных заболеваний органов дыхания.

Литература | References

- Belmer S.V., Khavkin A.I., Aleshina E. O., et al. Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction. Edd. by S. V. Belmer, A. I. Khavkin. Moscow, 2020:472. (in Russ.).
Бельмер С. В., Хавкин А. И., Алешина Е. О. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Под редакцией С. В. Бельмера, А. И. Хавкина. Москва, 2020:472.
- Baryshnikova N.V., Gurova M. M., Ivanova I. I., et al. Microbiota of the gastrointestinal tract in chronic gastritis. Edd. by A. N. Suvorov, V. P. Novikova, I. Yu. Mel'nikova. St. Petersburg, 2014:210. (in Russ.).
Барышникова Н. В., Гурова М. М., Иванова И. И. и др. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Под редакцией А. Н. Суворова, В. П. Новиковой, И. Ю. Мельниковой. Санкт-Петербург, 2014:210.
- Kozhevnikov A.A., Raskina K. V., Martynova E. Yu. et al. Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition, functions and diag-nostic techniques. *RMJ*. 2017;17:1244–1247. (in Russ.).
Кожевников А. А., Раскина К. В., Мартынова Е. Ю. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. РМЖ. 2017;17:1244–1247.
- Shapovalova N.S., Novikova V. P. The role of the gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Children's medicine of the North-West*. 2021;9(4):33–51. (in Russ.). ID: 47578965.
Шаповалова Н. С., Новикова В. П. Ось кишечник-мозг и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(4): 33–50.
- Karpeeva YU.S., Novikova V. P., Khavkin A. I. Microbiota and human diseases. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2020;10(4):45–53. (in Russ.) doi: 10.20953/2224–5448–2020–4–45–53.
Карпеева Ю. С., Новикова В. П., Хавкин А. И. Микробиота и болезни человека. Вопросы диетологии. 2020;10(4):45–53. doi: 10.20953/2224–5448–2020–4–45–53.
- Novikova V.P., Havkin A. I., Gorelov A. V., Polunina A. V. The lung-gut axis and COVID –19. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2021;19(1):91–96. (in Russ.) doi: 10.20953/1729–9225–2021–1–91–96.
Новикова В. П., Хавкин А. И., Горелов А. В., Полунина А. В. Ось «легкие-кишечник» и COVID-19. Инфекционные болезни. 2021;19(1):91–96. doi: 10.20953/1729–9225–2021–1–91–96.
- Novikova V.P., Listopadova A. P., Kosenkova T. V., et al. Gut microbiota in children with asthma. *Preventive and Clinical Medicine*. 2017;4 (65):30–34. (in Russ.).
Новикова В. П., Листопадова А. П., Косенкова Т. В., Павлова С. Е., Демченкова О. А. Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. Профилактическая и клиническая медицина. 2017;4(65):30–34.
- Woodall C.A., McGeoch L.J., Hay A. D., Hammond A. Respiratory tract infections and gut microbiome modifications: A systematic review. *PLoS One*. 2022; Jan 13;17(1): e0262057. doi: 10.1371/journal.pone.0262057.
- Novikova V.P., Polunina A. V. The composition of the intestinal microbiota in COVID infection (review). *Preventive and clinical medicine*. 2020;4 (77):81–86. (in Russ.) doi: 10.47843/2074–9120_2020_4_81.
Новикова В. П., Полунина А. В. Состав кишечной микробиоты при COVID-инфекции (научный обзор). Профилактическая и клиническая медицина. 2020;4 (77):81–86. doi: 10.47843/2074–9120_2020_4_81.
- Rajput S., Paliwal D., Naithani M., Kothari A., Meena K., Rana S. COVID-19 and Gut Microbiota: A Potential Connection. *Indian J Clin Biochem*. 2021; Jan 21;36(3):1–12. doi: 10.1007/s12291–020–00948–9.
- Silan Gu., Yanfei Chen, Zhengjie Wu., Yunbo Chen, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; Dec17;71(10):2669–2678. doi: 10.1093/cid/ciaa709.
- Wölfel R., Corman V. M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID–2019. *Nature*. 2020;581(7809):465–469. doi: 10.1038/s41586–020–2196-x.
- Xiao F., Tang M., Zheng X. Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; S0016–5085(20)30282–1. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
- Zhang W., Du R. H., Li B., Xu D., Wang J., Li Z. & Lin J. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386–389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.
- Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30211–7.
- Zuo T., Liu Q., Zhang F., et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2020;70(2): ID 322294. doi: 10.1136/gutjnl-2020–322294.
- Josef M. Penninger, Maria B. Grant, Joseph J. Y. Sung. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2021;160(1):39–46. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.067.
- Shenoy S. Gut microbiome, Vitamin D, ACE2 interactions are critical factors in immune-senescence and inflammaging: key for vaccine response and severity of COVID-19 infection. *Inflamm Res*. 2022;71(1):13–26. doi: 10.1007/s00011–021–01510-w.
- Xavier-Santos D., Padilha M., Fabiano G. A., Vinderola G., Gomes Cruz A., Sivieri K., Costa Antunes A. E. Evidences and perspectives of the use of probiotics, prebiotics, syn-

- biotics, and postbiotics as adjuvants for prevention and treatment of COVID-19: A bibliometric analysis and systematic review. *Trends Food Sci Technol.* 2022;120:174–192. doi: 10.1016/j.tifs.2021.12.033.
20. Nguyen Q. V., Chong L. C., Hor Y. Y., Lew L. C., Rather I. A., Choi S. B. Role of Probiotics in the Management of COVID-19: A Computational Perspective. *Nutrients.* 2022;10;14(2):274. doi: 10.3390/nu14020274.
21. Chen J., Vitetta L., Henson J. D., Hall S. The intestinal microbiota and improving the efficacy of COVID-19 vaccinations. *J Funct Foods.* 2021; Dec;87:104850. doi: 10.1016/j.jff.2021.104850.
22. Osipov G. A., Boyko N. B., Novikova V. P., Grinevich V. B. The method of mass spectrometry of microbial markers as a way to assess the parietal intestinal microbiota in diseases of the digestive system. Edd. by G. A. Osipov, V. P. Novikova. Saint Petersburg, 2013:96. (in Russ.).
Осипов Г. А., Бойко Н. Б., Новикова В. П., Гриневич В. Б. и др. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения. Под редакцией Г. А. Осипова, В. П. Новиковой. Санкт-Петербург, 2013:96.
23. 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 Russ.).
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.
24. Osipov G. A., Verkhovtseva N. V. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers. *Benef. Microbes.* 2011;2(1): 63–78. doi: 10.3920/BM2010.0017.
25. Matalygina O. A. Intestinal endotoxin and its role in the physiology and pathology of childhood. Vorontsov readings. Materials of the X anniversary scientific and practical conference. Saint Petersburg, 2017:91–97. (in Russ.).
Маталыгина О. А. Кишечный эндотоксин и его роль в физиологии и патологии детского возраста. Воронцовские чтения. Материалы X юбилейной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2017: 91–97.