

RESEARCH OF THE COMPOSITION OF THE INTESTINAL MICROBIOME IN DYSBIOTIC DISORDERS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Oles Honchar Dnipro National University (Dnipro, Ukraine)

microviro@ukr.net

This study conducted a microbiological investigation of dysbiotic disorders of the intestinal microbiome in patients of different ages with diseases of specific biotopes of the digestive system.

*As a result of the examination of 145 patients of different age categories, dysbiotic changes in the composition of the intestinal microbiota were detected in terms of quantitative and qualitative indicators: a decrease in the titres of symbiotic microbiota – bacteria of the genera *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, typical *Escherichia* against the background of an increase in the concentration of representatives of conditionally pathogenic microbiota: lactose-negative and haemolytic atypical strains of *E. coli*. *Enterococcus*, typical *Escherichia* against the background of an increase in the concentration of representatives of conditionally pathogenic microbiota: lactose-negative and haemolytic atypical strains of *E. coli*, *Clostridium* spp., *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp. and yeast-like fungi *Candida* spp. The most significant deviations in the composition of the intestinal microbiota were recorded in individuals in the second age group. The highest frequency of dysbiotic disorders was found in patients with various intestinal pathologies – 47.6% and stomach pathologies – 35.9% of cases. The lowest number of cases of dysbiosis was recorded in patients with liver diseases – 9.0% and pancreas diseases – 13.1%.*

*It was shown that all isolated strains were susceptible to most antibiotics. The most active antibiotic against all studied strains of *S. aureus* was imipenem, to which all strains were sensitive, as well as gatifloxacin and rifampicin, which inhibited the growth of 92.1% and 78.9% of *Staphylococcus aureus* strains, respectively. The isolated *E. coli* isolates were characterised by sensitivity to ciprofloxacin, cefuroxime, cefotaxime, cefoperazone, cefepime, polymyxin and levofloxacin. *Proteus* spp. strains showed the highest sensitivity to ciprofloxacin, amikacin, cefotaxime and cefepime and resistance to doxycycline. The isolated *Enterococcus* spp. strains were sensitive to linezolid and ampicillin, and resistant to norfloxacin, ciprofloxacin, co-trimoxazole, and aztreonam. All *C. difficile* strains were sensitive to metronidazole, vancomycin, and amoxicillin/clavulanate. More than 90% of them were resistant to penicillin, and 58.1% of isolates were resistant to imipenem.*

Key words: *intestinal dysbiosis, opportunistic microbiota, associative symbiotic microbiota, age categories, antibiotic sensitivity.*

Connection of the publication with planned research works.

This work is part of the SRW: «Antagonistic and synergistic relationships in microbial associations» (state registration number O122U001456).

Introduction.

The intestinal microbiota plays a significant role in the formation and maintenance of macroorganism homeostasis due to the abundance and multifunctionality of microbial populations inhabiting this biotope.

The intestinal microbiome forms a complex, dynamic ecological system that participates in the production of vitamins, the degradation of bile acids, the digestion of nutrients, and the formation of local and systemic immunity in the body. Together with the intestinal mucosa, it serves as a barrier against pathogens. When the biological balance between the macroorganism and the microbiota of the digestive tract is disturbed, dysbacteriosis develops, which is defined as a condition of the body caused by changes in the quantitative and qualitative composition of the microbiocenosis of the digestive system with the subsequent development of metabolic and immunological disorders [1, 2, 3].

The formation of the intestinal microbiome begins long before a child's birth and is influenced by numerous factors related to the mother's health, including the state of her microbiota, the course of childbirth, the conditions of feeding the child, and the characteristics of the environment. During the development and life of a macroorganism and by changes in its physiological functions,

changes also occur in the state of the intestinal microbiota, caused by objective and subjective factors throughout all periods of human life, but become most significant in old age and senility, which is determined by a decrease in the intensity of biological functions and the level of immunological defence reactions [4, 5, 6].

Today, there is an increase in the frequency of pathologies associated with a disturbance in the biological balance between microorganisms that are part of the resident microbiota and the macroorganism [7, 8]. Changes in the species and quantitative composition of the intestinal microbiocenosis can lead to the suppression of the macroorganism's immunological resistance and the development of various diseases [9, 10, 11]. Insufficient attention to the age-related characteristics of these diseases leads to late diagnosis and possible complications with prolonged exacerbations. Therefore, a deeper understanding of these differences is a crucial step that will ensure an individualised approach to treating a specific patient.

The interaction between the intestinal microbiota and antibiotic resistance is a critical aspect of human health [12]. Antibiotic use can significantly alter the composition and diversity of the intestinal microbiota, disrupt homeostasis, and create selective pressure that promotes the spread of antibiotic-resistant bacteria [13]. This impairs the protective functions of the microbiota and leads to increased susceptibility to resistant pathogens, reduced microbial diversity, and changes in the abundance and metabolic functions of certain bacterial populations [14].

Antibiotics directly contribute to the emergence and spread of resistance genes and can significantly affect the structure and function of the intestinal microbiota. For example, a study analysing the microbial communities of the gut in patients undergoing β -lactam therapy found a significant reduction in microbial diversity and metabolic capabilities, including the metabolism of bile acids, cholesterol, hormones and vitamins [15]. This change disrupts the microbial balance, creating niches that promote the growth of opportunistic microorganisms and the development of resistant strains.

Additionally, antibiotic-induced dysbiosis disrupts the metabolic and immune functions of the intestinal microbiota, resulting in increased susceptibility to infections and inflammatory disorders. Case studies have shown that antibiotic-induced dysbiosis reduces the number of beneficial bacteria of the *Lachnospiraceae*, *Muribaculaceae* and *Ruminococcaceae* families, while increasing the number of harmful taxa such as *Enterococcaceae* and *Clostridiales* [16]. This imbalance is associated with a decrease in short-chain fatty acids and tryptophan, and an increase in purines, which are linked to food allergies. Dysbiosis also leads to increased levels of specific IgE and IgG, increased inflammation and severe allergic symptoms, including damage to intestinal villi and decreased levels of tight junction proteins. Furthermore, disturbances in microbial communities also affect nutrient metabolism, immune system development, and neurological function [16, 17].

Insufficient research and conflicting data necessitate further clinical trials to understand this ecosystem better and clarify the concept of dysbiosis as a causal factor in various inflammatory digestive system diseases and their associated glands. This will also enable the identification of microorganisms involved in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. In addition, determining the characteristics of dysbiotic changes in inflammatory diseases of the digestive tract in patients of different age categories will enable the development of both preventive and corrective measures for the intestinal microbiocenosis and modulation of the macroorganism's immune system.

The aim of the study.

Conducting microbiological research on dysbiotic changes in the intestinal microbiome and antibiotic sensitivity of isolated strains in patients of different ages with diseases of specific biotopes of the digestive system.

Object and research methods.

The study examined 145 patients of various ages with dysbiotic syndrome who were suffering from pathological conditions in different sections of the gastrointestinal tract.

The medical history included an analysis of information regarding the disease dynamics, symptoms, and the presence of inflammatory bowel disease in relatives. The study was conducted in accordance with the basic bioethical norms of the World Medical Association's Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, as amended (2000, amended in 2008), the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (1997), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997). Written informed consent was obtained from each study participant, and all measures were taken to ensure patient anonymity.

The study of the composition of the microbiota in terms of qualitative and quantitative indicators, as well as the species identification of isolated microorganisms – representatives of normal, as well as conditionally pathogenic aerobic and anaerobic microbiota, was carried out using microbiological analysis methods by the bacterial identification schemes according to the Bergey's identification guide [18] and methodological guidelines in accordance with the recommendations of the 'Instructions for studying the state of the intestinal microflora using microbiological methods' dated 02.01.2023 [19]. "Graso Biotech" chromogenic culture media were used in the study.

The sensitivity of the isolated bacterial strains to antibacterial drugs was determined by the disc diffusion method in accordance with CLSI/NCCLS criteria [20, 21]. The spectrum of antibacterial drugs included: azithromycin, amikacin, ampicillin, amoxicillin/clavulanate, gentamicin, imipenem, co-trimoxazole, levofloxacin, nitroxoline, fosfomicin, furagin, cefepime, cefotaxime, ceftazidime. The sensitivity of the isolated cultures was assessed using the system [22], according to which the test object was classified into one of the following categories: sensitive (S), intermediate resistance (IR), or resistant (R).

Statistical processing of the experimental results was performed using Statistica 10 software (StatSoft Inc., USA). Standard deviation and mean values were calculated. Differences between group values were determined using Student's t-test, where differences were considered significant at $p < 0.05$.

Research results and their discussion.

During the study of the quantitative and qualitative composition of the intestinal microbiome in patients at the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, dysbiotic disorders were identified in 145 individuals of various ages with diverse gastrointestinal diseases. According to the WHO classification, the examined patients were conditionally divided into 4 age groups:

Group I up to 18 years old – 8 people (teenagers), Group II from 18 to 45 years old – 83 people (young adults), Group III from 45 to 59.9 years old – 26 people (middle-aged), Group IV from 60 to 89.9 years old – 28 people (elderly).

All examined patients with gastrointestinal diseases had dysbiotic disorders in the intestinal microbiota. When analysing the quantitative indicators of the ratio of different representatives of the intestinal microbiocenosis, significant deviations were found in the titres of certain associates – representatives of the genera *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia* (fig. 1). In the microbial landscape of the intestines of all patients with gastrointestinal tract pathologies, a decrease in the number of lactobacilli to 10^0 - 10^4 CFU/ml was observed, compared to the norm of 10^7 - 10^8 CFU/ml.

The most significant deviations in the composition of the symbiotic intestinal microbiota were found in patients in the fourth age group: a decrease in bifidobacteria titres to 10^3 - 10^4 CFU/ml, with a normal range of 10^9 - 10^{10} , in 21.4% of patients, enterococci – to 10^3 - 10^4 CFU/ml, compared to the normal range of 10^7 - 10^8 – in 46.4% of patients, and typical intestinal bacilli – to 10^3 - 10^5 , compared to the normal range of 10^7 - 10^8 – in 25.0% of patients.

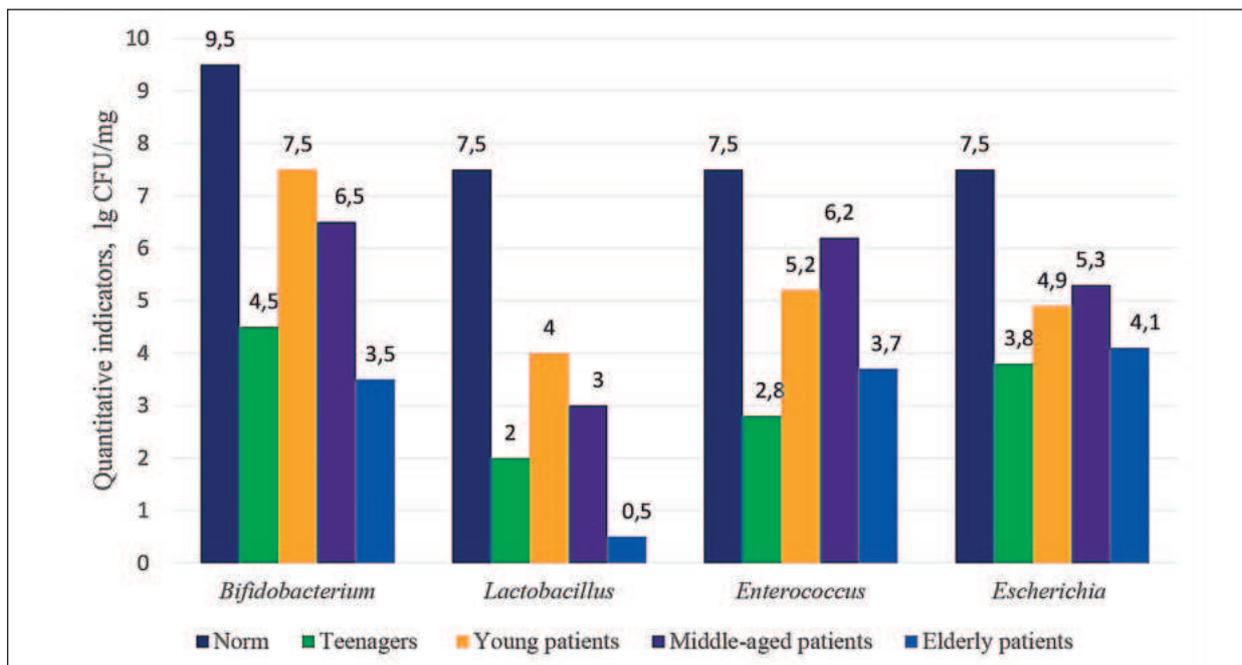


Figure 1 – Comparative analysis of quantitative indicators of the composition of the associative microbiota of the intestine in patients of different age groups.

In 25.0% of patients in the first age group, a decrease in bifidobacteria titres to 10^4 - 10^5 was noted; in 25.0% of individuals, a decrease in enterococcus titres to 10^2 - 10^4 was noted, and in 37.5% of patients, a decrease in typical Escherichia coli to 10^6 CFU/ml was noted.

In 15.7% of patients in the second age group, a decrease in bifidobacteria titres to 10^7 - 10^8 was noted; in

18.1% of individuals, a decrease in enterococcus titres to 10^4 - 10^6 was noted, and in 25.3% of patients, a decrease in typical Escherichia coli to 10^4 - 10^6 CFU/ml was noted.

In 15.4% of patients in the third age group, a decrease in the number of symbiotic microorganisms of bifidobacteria to 10^7 - 10^8 was detected; in 19.2% of individuals, a decrease in enterococcus titres to 10^3 - 10^5 was detected,

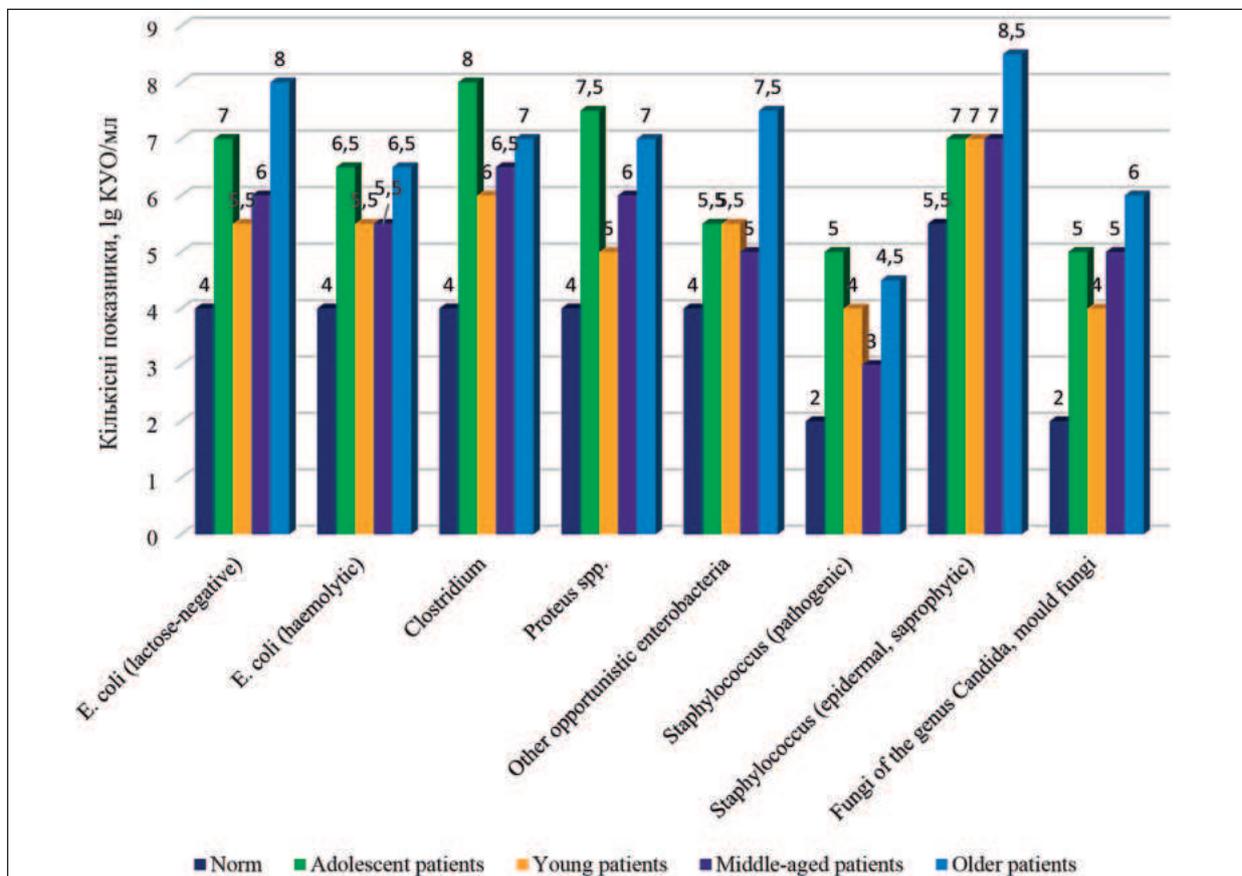


Figure 2 – Comparative analysis of quantitative indicators of the composition of conditionally pathogenic intestinal microbiota in patients of different age groups.

Table – Quantitative indicators of the incidence of dysbiosis in various pathological conditions of the digestive tract

Diseases of various biotopes of the digestive system	Number of cases in patients with dysbiosis in different age groups (absolute numbers)	Frequency of detected cases (%)
Stomach diseases	I group – 6	4,1%
	II group – 31	21,4%
	III group – 6	4,1%
	IV group – 9	6,2%
Pancreatic diseases	I group – 0	0,0%
	II group – 10	6,9%
	III group – 1	0,7%
	IV group – 8	5,5%
Liver diseases	I group – 0	0,0%
	II group – 6	4,1%
	III group – 4	2,8%
	IV group – 3	2,1%
Intestinal diseases	I group – 2	1,4%
	II group – 39	26,9%
	III group – 16	11,0%
	IV group – 12	8,3%

and in 23.1% of patients, a decrease in typical intestinal bacilli to 10^4 - 10^6 CFU/ml.

Analysis of quantitative indicators of conditionally pathogenic intestinal microbiota in examined patients revealed significant exceedances of acceptable values for particular species (fig. 2). Among conditionally pathogenic microorganisms, atypical strains of *E. coli Hly+* (haemolytic), *E. coli Lac-* (lactose-negative) and *E. coli* with reduced enzymatic activity, as well as the genera *Staphylococcus*, *Proteus*, *Clostridium*, and fungi of the genus *Candida*.

In 12.5% of patients in the first age group, an increase in lactose-negative *E. coli* titres to 10^6 - 10^8 CFU/ml was observed, with a normal value of $\leq 10^4$; in 25.0% of individuals, an increase in haemolytic *E. coli* titres to 10^6 - 10^8

CFU/ml, with a normal value of $\leq 10^4$; in 25.0% of individuals, *Clostridium* was detected at 10^7 - 10^9 CFU/ml, with a normal value of $\leq 10^4$; in 25.0% of individuals, *Staphylococcus* spp. titers of 10^4 - 10^6 CFU/ml, with a normal value of $\leq 10^2$; in 25.0% of patients, *Proteus* spp. was detected at a concentration of 10^7 - 10^8 CFU/ml, with a normal value of $\leq 10^4$; in 25.0% of individuals, *Candida* spp. titers increased to 10^4 - 10^6 CFU/ml, with the norm being $\leq 10^2$.

In 15.7% of patients in the second age group, an increase in lactose-negative *E. coli* titres to 10^5 - 10^7 CFU/ml was observed; in 19.3% of individuals, an increase in haemolytic *E. coli* titres to 10^6 - 10^7 CFU/ml and the presence of *Clostridium* spp. to 10^5 - 10^7 CFU/ml; in 25.3% of patients, *Proteus* spp. was detected in titers of 10^5 - 10^6 CFU/ml; in 27.7% of individuals, *Staphylococcus* spp. at titers of 10^3 - 10^5 CFU/ml; in 24.1% of individuals, *Candida* spp. titers increased to 10^3 - 10^5 CFU/ml.

In 15.4% of patients in the third age group, an increase in lactose-negative *E. coli* titres to 10^5 - 10^7 CFU/ml was observed; in 19.2% of individuals, an increase in haemolytic *E. coli* titres to 10^5 - 10^7 CFU/ml, *Clostridium* spp. bacteria to 10^5 - 10^7 CFU/ml and *Proteus* spp. in titers of 10^5 - 10^6 CFU/ml; in 11.5% of individuals, *Staphylococcus* spp. titers of 10^2 - 10^4 CFU/ml were detected in 11.5% of individuals; 26.9% of individuals had increased *Candida* spp. titers to 10^4 - 10^6 CFU/ml.

In 28.6% of patients in the fourth age group, an increase in lactose-negative *E. coli* titres to 10^7 - 10^9 CFU/ml was observed; in 25.0% of individuals, an increase in haemolytic *E. coli* titres increased to 10^6 - 10^7 CFU/ml; in 28.6% of individuals, *Clostridium* was detected at 10^5 - 10^7 CFU/ml; in 35.7% of individuals, *Staphylococcus* spp. titers of 10^4 - 10^6 CFU/ml were detected in 39.3% of pa-

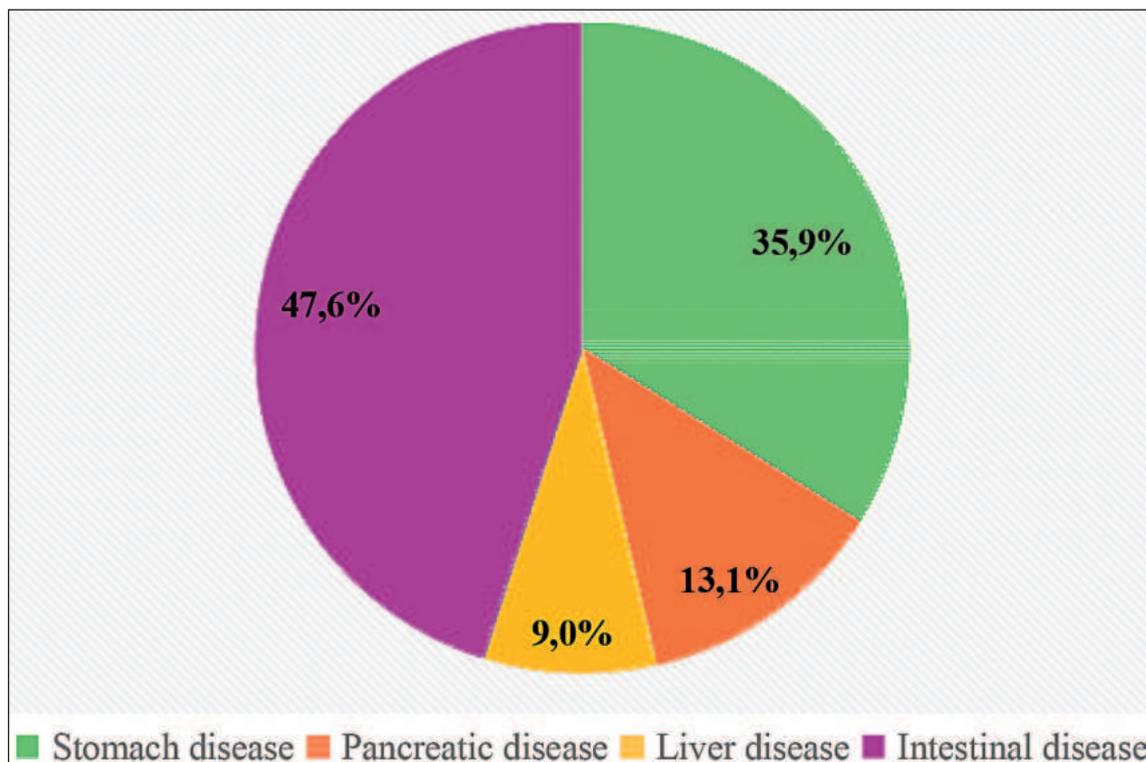


Figure 3 – Comparative analysis of the frequency of dysbiosis detection in examined patients with various digestive system pathologies.

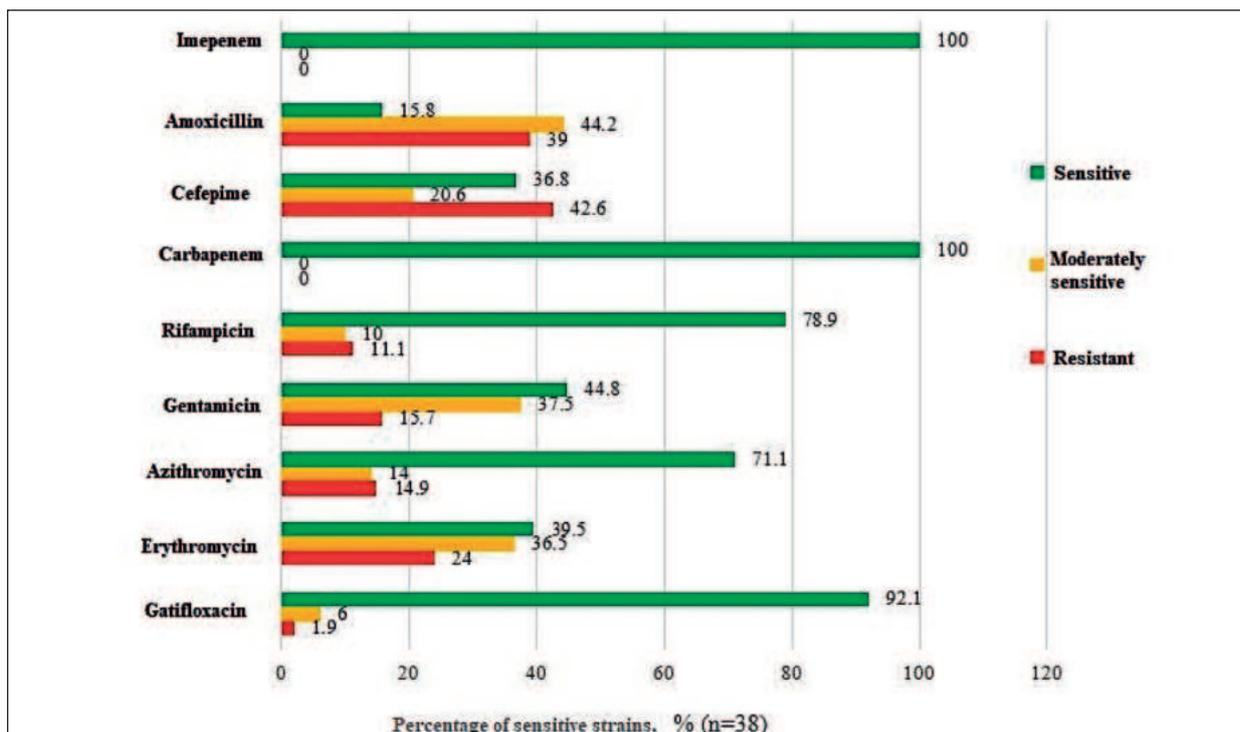


Figure 4 – Antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus* strains.

tients; *Proteus* spp. titers of 10^6 - 10^7 CFU/ml were detected in 42.9% of individuals; *Candida* spp. titers increased to 10^5 - 10^7 CFU/ml in 42.9% of individuals.

Thus, the most significant deviations in the composition of the symbiotic intestinal microbiota were found in the first and fourth age groups, namely in adolescents and elderly patients. Patients in the fourth age group had the highest titres of opportunistic pathogens: atypical lactose-negative, haemolytic *E. coli*, *Clostridium* spp., *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp. and *Candida* spp.

The next stage involved a comparative analysis of the frequency of dysbiosis detection in patients with various digestive system pathologies examined. One hundred forty-five people with qualitative and quantitative dysbiotic disorders of the microbiome had stomach diseases (chronic gastroduodenitis, gastritis, gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, peptic ulcer disease) – 52 people; pancreatic diseases (chronic pancreatitis) – 19 people; liver diseases (cirrhosis, steatosis, steatohepatitis, chronic cholecystitis, postcholecystectomy syndrome) – 13 people; intestinal diseases (chronic colitis, nonspecific ulcerative colitis, Crohn’s disease, irritable bowel syndrome, diverticular disease, terminal ileitis, Hirschsprung’s disease) – 69 people (table, fig. 3).

According to the results of a comparative analysis, most of the examined patients with dysbiotic disorders had various pathologies of the intestine (47.6%) and stomach (35.9%). The lowest incidence of dysbiosis was recorded in patients with liver diseases – 9.0% and pancreas diseases – 13.1% (fig. 3).

Adolescents – patients in age group I had intestinal diseases in 25.0% of cases and stomach diseases in 75.0% of cases.

In age group II, young patients with dysbiotic disorders had various intestinal pathologies in 47.0% of cases and stomach disorders in 37.3% of cases. The lowest number of cases of dysbiosis was recorded in patients with liver diseases (7.2%) and pancreatic diseases (12.0%).

Middle-aged patients (group III) with dysbiosis of the digestive system most often had intestinal lesions – 61.5% and stomach lesions – 23.1%. The lowest number of cases of dysbiosis was recorded in patients with liver diseases – 15.4% and pancreas diseases – 3.8%.

In the fourth group of elderly patients with dysbiosis, 32.1% of cases of stomach disease and 42.9% of cases of intestinal disease were recorded. The lowest number of cases of dysbiosis was recorded in patients with liver disease – 10.7%.

The tendency revealed in this study towards an increase in the quantitative and qualitative indicators of the content of conditionally pathogenic microbiota against the background of a decrease in the titres of symbiotic microorganisms confirms the relationship between the intestinal microbiota and the development of diseases of certain parts of the digestive system with varying degrees of manifestation in patients of specific age categories, and at the same time confirms that the intestinal microbiota can directly or indirectly influence the progression of these diseases.

All isolated strains of *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus* spp. and *Clostridium* spp. were tested for antibiotic sensitivity. The strains were divided into three groups: sensitive (no growth inhibition zone), moderately sensitive (growth inhibition zone up to 20 mm) and resistant (growth inhibition zone greater than 20 mm).

Most *S. aureus* strains were sensitive to the antibiotics used (fig. 4).

The most active antibiotics against all studied strains of *S. aureus* were imipenem and carbapenem, to which all 38 (100%) strains were sensitive. Unlike a drug with a similar effect (amoxicillin), it was significantly more effective. In particular, 15.8% of strains were sensitive to amoxicillin. This may be due to the widespread presence among staphylococci of genes responsible for the synthesis of penicillin-binding proteins or specific enzymes – β -lactamases, which destroy the antibiotic molecule,

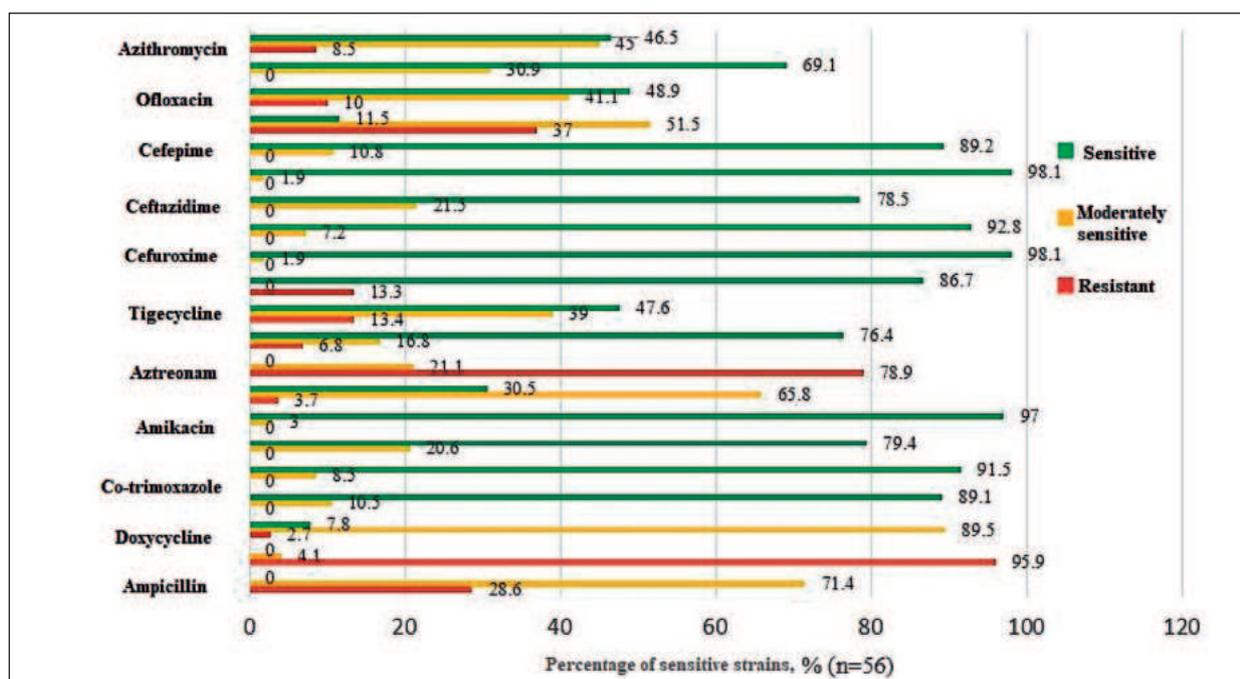


Figure 5 – Antibiotic sensitivity of *E. coli* strains.

so without an antibioticogram, the use of penicillins may have significant limitations [15].

Insufficient activity was observed for cefepime, as only 14 strains (36.8%) were sensitive, which may be attributed to the ability of the studied strains to produce enzymes that destroy cephalosporins [23].

The high sensitivity of the isolated *S. aureus* strains was determined, with 30 strains (78.9%) being sensitive to rifampicin.

Antibiotics of the tetracycline and aminoglycoside groups were characterised by low efficacy against the isolated *S. aureus* strains. The highest level of bacterial sensitivity was observed for azithromycin, with 27 (71.1%) cultures, followed by gentamicin and erythromycin, which had slightly lower rates. Sensitivity to these drugs was determined in 17 (44.7%) and 15 (39.5%) strains of *Staphylococcus aureus*, respectively.

Among the fluoroquinolone drugs, staphylococcal isolates with low levels of resistance were identified. Thirty-five (92.1%) of the 38 *S. aureus* strains studied were sensitive to gatifloxacin.

All *Escherichia coli* strains were sensitive to almost all antibiotics, and some strains were susceptible to ciprofloxacin, cefuroxime, cefotaxime, cefoperazone, cefepime, polymyxin and levofloxacin (fig. 5).

However, the strains were characterised by varying levels of resistance to the antibiotics used. Thus, 28.6% of atypical *Escherichia coli* strains were resistant to ampicillin. Strains resistant to third- and fourth-generation cephalosporins and ampicillin, i.e. to β -lactams, were found in 3.6% of cases.

The isolated strains of *Proteus* spp. showed the highest sensitivity to ciprofloxacin, amikacin, cefotaxime and cefepime, and resistance to doxycycline. Some strains also showed resistance to other antibiotics – tobramycin, aztreonam, piperacillin, and levofloxacin (fig. 6).

The prevalence of *P. mirabilis* strains with multiple drug resistance may be relatively high in some settings due to the production of extended-spectrum beta-lact-

amases (ESBL), ampC-type cephalosporinases, and carbapenemases.

Compared to streptococci, enterococci have intrinsic resistance to many antimicrobial agents commonly used in clinical practice. All enterococci show reduced sensitivity to penicillin and ampicillin, as well as high resistance to most cephalosporins and all semi-synthetic penicillins as a result of the expression of low-affinity penicillin-binding proteins. For many strains, their level of resistance to ampicillin does not preclude the clinical use of this drug. In fact, ampicillin remains the treatment of choice for enterococcal infections that do not have other mechanisms for high resistance [24].

The isolated *Enterococcus* spp. strains were characterised by sensitivity to linezolid and ampicillin, and resistance to norfloxacin, ciprofloxacin, co-trimoxazole and aztreonam (75-98% of strains) (fig. 7).

Enterococci are usually tolerant to the bactericidal activity of active cell wall agents such as β -lactam antibiotics and vancomycin. Tolerance implies that bacteria can be inhibited by clinically relevant concentrations of the antibiotic, but will only be killed by concentrations that far exceed the inhibitory concentration. The tolerance of enterococci can be overcome by combining cell wall active agents with an aminoglycoside. The mechanism by which combinations of β -lactam and aminoglycoside produce synergistic bactericidal activity remains a mystery, but *in vitro* data indicate that higher concentrations of aminoglycoside penetrate cells that are also treated with agents that inhibit cell wall synthesis [25].

In addition to intrinsic resistance and tolerance, enterococci have been extremely successful in rapidly acquiring resistance to virtually any antimicrobial agent introduced into clinical practice. The introduction of chloramphenicol, erythromycin, and tetracyclines was quickly followed by the emergence of resistance, which in some cases reached a prevalence that rendered their empirical use ineffective. Although the emergence of resistance to ampicillin in *E. faecalis* is quite rare, high

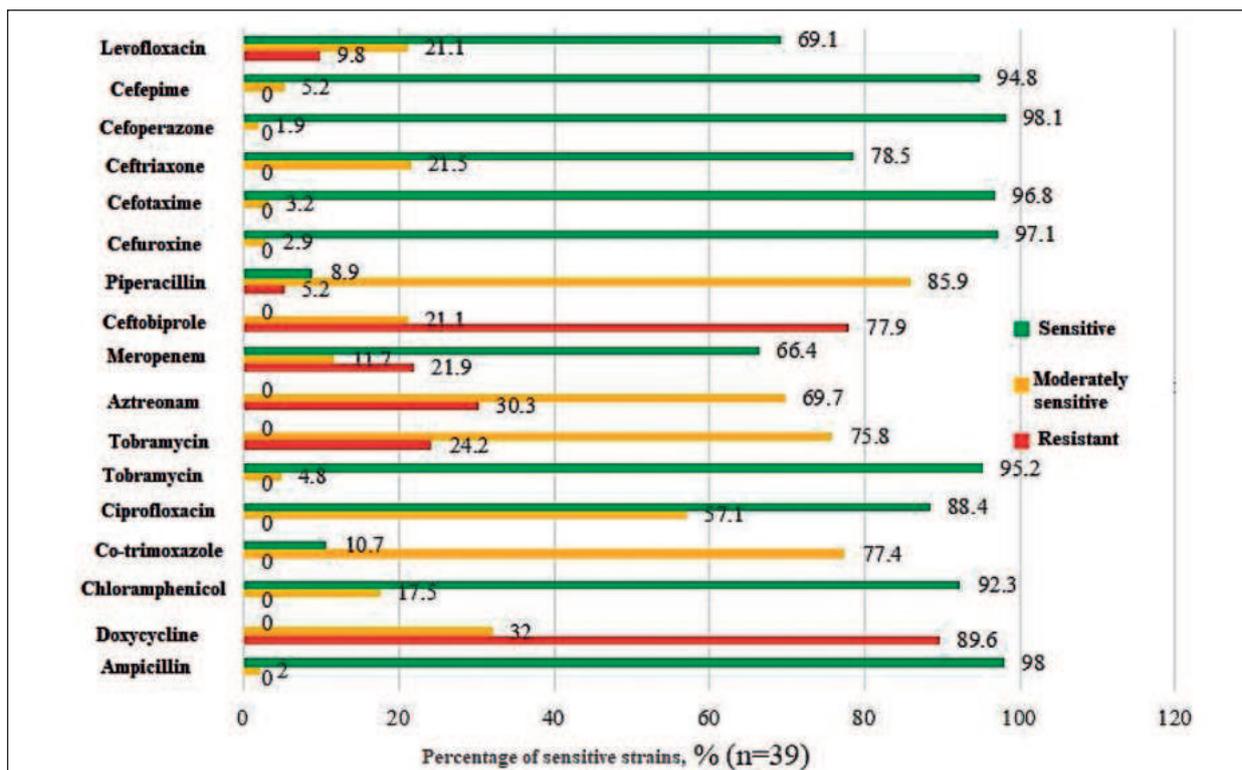


Figure 6 – Antibiotic sensitivity of *Proteus* spp. strains.

resistance to ampicillin is now widespread among clinical isolates of *E. faecium*.

A crucial stage of the study was determining the antibiotic resistance of the isolated *Clostridium* spp. strains. In general, sensitivity to antimicrobial drugs varies depending on the species of clostridia. Most clostridia are sensitive to β -lactam antibiotics, so penicillin is traditionally the drug of choice for the treatment of clostridial infections, except for *C. difficile*-associated diarrhoea. It was found that all *Clostridium* spp. strains are sensitive to metronidazole, vancomycin, and amoxicillin/clavulanate.

More than 90% of strains are resistant to penicillin, and 54% of strains are resistant to imipenem (fig. 8).

The main cause of *C. difficile*-associated diarrhoea is the use of antibiotics, especially cephalosporins, penicillins, clindamycin, and less commonly macrolides, aminoglycosides, fluoroquinolones, chloramphenicol, tetracyclines and, according to some data, piperacillin/tazobactam and meropenem [26, 27].

Virtually any antibacterial drug can lead to the development of *C. difficile*-associated infection, which is attributed to the high degree of acquired resistance in

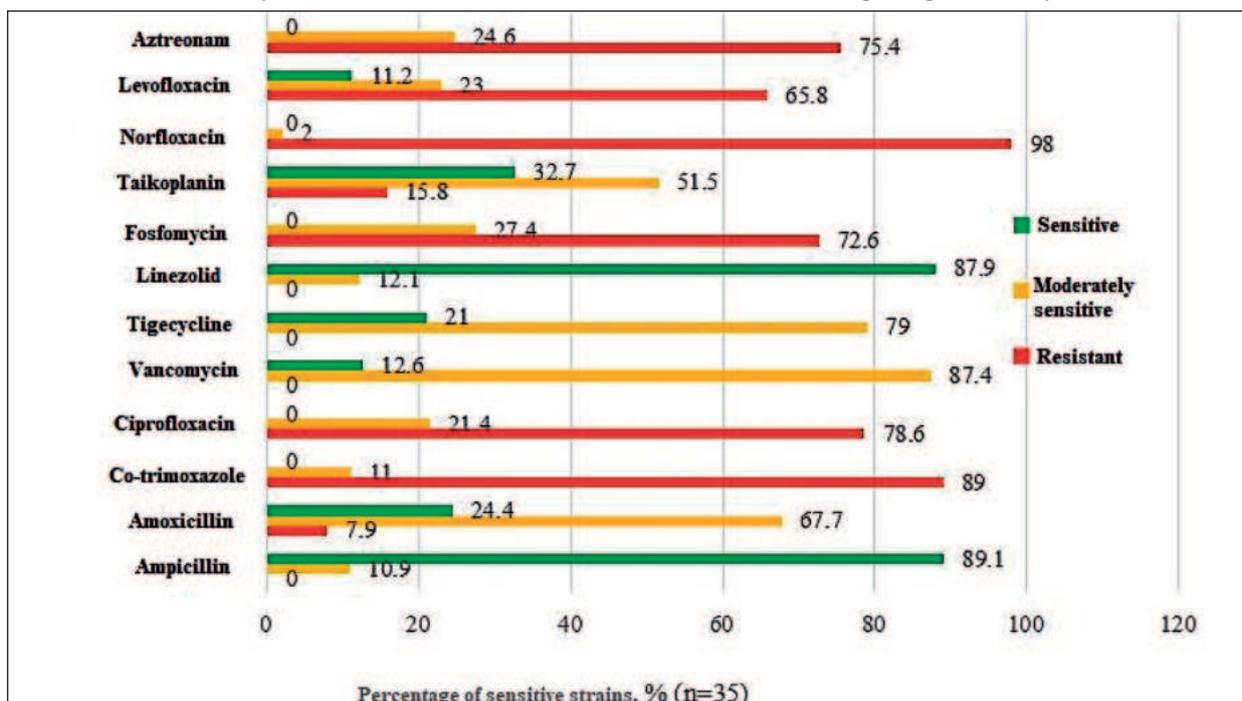


Figure 7 – Antibiotic sensitivity of *Enterococcus* spp. strains.

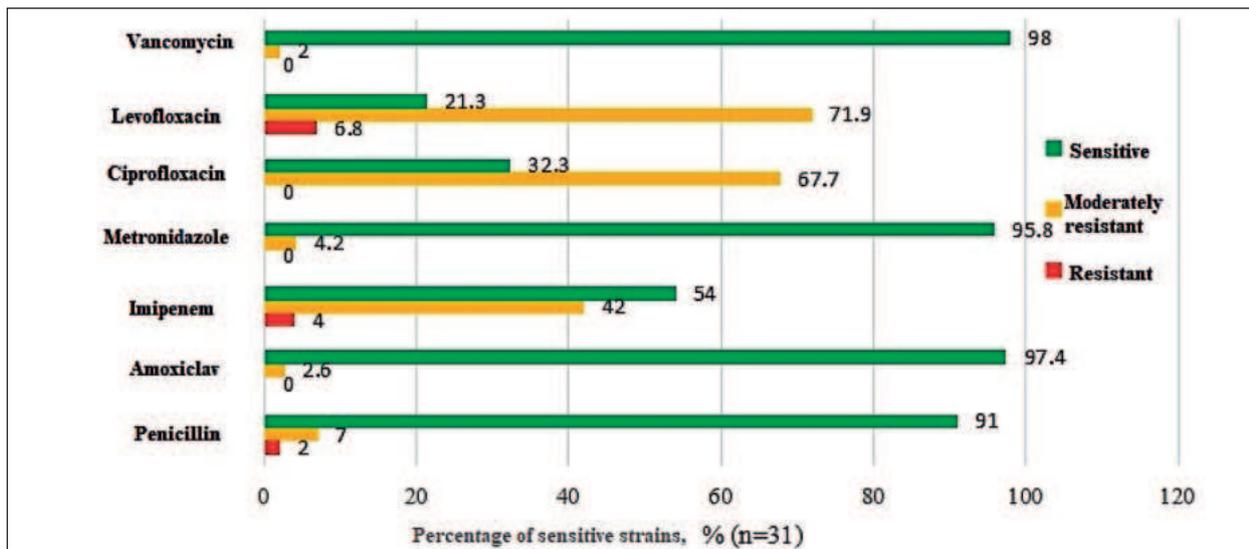


Figure 8 – Antibiotic susceptibility of *Clostridium* spp. strains.

this pathogen [18]. The drugs of choice for treating *C. difficile*-associated infections are vancomycin and metronidazole.

Conclusions.

As a result of the examination of 145 patients of different ages at the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences, dysbiotic disorders of the composition of the intestinal microbiome were detected, caused by an increase in the concentration of opportunistic species of microorganisms against the background of a significant decrease in the titers of the commensal microbiota of the genera *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, typical *Escherichia coli*, *Enterococcus*. Colonisation of the large intestine with atypical forms of *Escherichia*, coagulase-positive staphylococci, *Clostridia*, *Proteus*, *Candida*, and other microorganisms with pronounced pathogenic potential leads to a weakening of the protective capabilities of the indigenous anaerobic microbiota and contributes to the development of inflammatory processes in the digestive system. The presented data demonstrate the importance of diagnostic measures in establishing the causes and consequences of pathologies affecting various organ systems within the macroorganism. The most significant deviations in the composition of the intestinal microbiota were registered in the elderly and adolescents.

The highest frequency of dysbiotic disorders was determined in patients with various intestinal pathologies - 47.6% and stomach - 35.9% of cases. The smallest number of cases of dysbiosis was registered in patients with liver diseases - 9.0% and pancreas - 13.1%. According to the results of the comparative analysis, among all examined patients with various lesions of the gastrointestinal tract, dysbiotic conditions were most frequently detected in the second age group - 57.2%.

All strains of opportunistic bacteria isolated from patients with gastrointestinal disorders were characterized by high sensitivity to most antibiotics. The most active antibiotic against all studied strains of *S. aureus* was imipenem, to which 100% of the isolated isolates showed sensitivity. Staphylococci exhibited a high level of sensitivity to both gatifloxacin and rifampicin, with 92.1% and 79.9% of the strains being sensitive to these antibiotics, respectively. 70–98% of *E. coli* strains were sensitive to ciprofloxacin, cefuroxime, cefotaxime, cefoperazone, cefepime, polymyxin, and levofloxacin. *Proteus* spp.

strains showed the highest sensitivity to ciprofloxacin, amikacin, cefotaxime, and cefepime, and resistance to doxycycline (89.7% of strains). The isolated *Enterococcus* spp. strains. were sensitive to linezolid and ampicillin, and 75–98% of the strains were resistant to norfloxacin, ciprofloxacin, co-trimoxazole and aztreonam. All strains of *Clostridium* spp. were characterized by a high level of sensitivity to metronidazole, vancomycin, amoxicillin/clavulanate. More than 90% of the strains were resistant to penicillin, 58.1% of the cultures were resistant to imipenem.

The results obtained indicate the need for continuous monitoring and a more detailed study of the causes of intestinal microbiome imbalances, as well as their role in the development of diseases in various biotopes of the digestive tract.

Prospects for further research.

The study's results can be applied in clinical practice to enhance the effectiveness of diagnosing and treating intestinal dysbiosis in patients across various age groups. The presented data can serve as a basis for the development of individualised therapeutic programs aimed at restoring the normal composition of the microbiome and improving the overall health of patients. The obtained results of the study indicate the importance of taking into account age-related characteristics in the analysis and treatment of dysbiotic intestinal disorders, as well as the identification of potential strains of microorganisms that are involved in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases, which may contribute to improving the results of therapy in patients with these diseases.

Understanding how resistance mechanisms affect beneficial microbes is crucial for developing treatments that minimise disruption to the intestinal microbiome. Public health initiatives that emphasize the prudent use of antibiotics and the creation of surveillance systems to monitor resistance patterns in the population are important to combat the antibiotic resistance crisis. Longitudinal studies are necessary to evaluate the long-term effects of antibiotic use on the dynamics and persistence of the gut microbiota, as well as to develop a regulatory framework that ensures the safe use of antibiotics in both clinical and agricultural settings.

ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ МІКРОБІОМУ КИШЕЧНИКА ПРИ ДИСБІОТИЧНИХ ПОРУШЕННЯХ У ПАЦІЄНТІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Дніпровський національний університет ім. Олесь Гончара
(м. Дніпро, Україна)

microviro@ukr.net

У даній роботі проведено мікробіологічне дослідження дисбіотичних порушень мікробіому кишечника у пацієнтів різного віку із захворюваннями певних біотопів травної системи.

У результаті обстеження у 145 пацієнтів різних вікових категорій виявлено дисбіотичні зміни складу мікробіоти кишечника за визначення кількісних та якісних показників: зниження титрів симбіотичної мікробіоти – бактерій р. *Lactobacillus*, р. *Bifidobacterium*, р. *Enterococcus*, типових р. *Escherichia* на фоні збільшення концентрації представників умовно-патогенної мікробіоти: лактозонегативних та гемолітичних атипичних штамів *E. coli*, *Clostridium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.* та дріжджеподібних грибів *Candida spp.* Найзначніші відхилення у складі мікробіоти кишечника зареєстровано в осіб другої вікової групи. Визначено найвищий ступінь частоти виявлення дисбіотичних порушень у пацієнтів з різними патологіями кишечника – 47,6% та шлунка – 35,9% випадків. Найменшу кількість випадків розвитку дисбіозу зареєстровано у пацієнтів із захворюваннями печінки – 9,0% та підшлункової залози – 13,1%.

Показано, що усі виділені штами характеризувались високою чутливістю до більшості антибіотиків. Найбільш активним антибіотиком проти всіх досліджуваних штамів *S. aureus* виявився іміпенем, до якого чутливими були всі штами та гатіфлоксацин і рифампіцин, які пригнічували ріст відповідно 92,1 та 78,9% штамів золотистого стафілококу. Виділені ізоляти *E. coli* характеризувались чутливістю до ципрофлоксацину, цефуроксиму, цефотаксиму, цефоперазону, цефепіму, поліміксину та левофлоксацину. Штами *Proteus spp.* найбільшу чутливість проявили до ципрофлоксацину, амікацину, цефотаксиму та цефепіму, а стійкість – до доксіцикліну. Виділені штами *Enterococcus spp.* були чутливими до лінезоліду та ампіциліну, та стійкими – до норфлоксацину, ципрофлоксацину, ко-тримаксозолу та азтреонаму. Усі штами *C. difficile* характеризувались чутливістю до метронідазолу, ванкоміцину, амоксициліну/клавуланату. Більше 90% їх мали стійкість до пеніциліну, 58,1% ізолятів – до іміпенему.

Ключові слова: дисбіоз кишечника, умовно-патогенна мікробіота, асоціативна симбіотична мікробіота, вікові категорії, антибіотикочутливість.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є фрагментом НДР: «Антагоністичні та синергетичні взаємовідносини в мікробних асоціаціях» (номер державної реєстрації 0122U001456).

Вступ.

Особливе значення у формуванні та підтриманні гомеостазу макроорганізму відіграє мікробіота кишечника через чисельність та багатофункціональність мікробних популяцій, які населяють цей біотоп.

Мікробіом кишечника утворює складну динамічну екологічну систему, що бере участь у виробництві вітамінів, деградації жовчних кислот, перетравленні поживних речовин, формуванні місцевого та загального імунітету організму, а також разом із слизовою оболонкою кишечника слугує бар'єром проти збудників захворювань. При порушенні біологічної рівноваги між макроорганізмом і мікробіотою травного тракту розвивається дисбактеріоз, що визначається, як стан організму, обумовлений змінами кількісного та якісного складу мікробіоценозу травної системи з подальшим розвитком метаболічних та імунологічних порушень [1, 2, 3].

Формування мікробіому кишечника починається задовго до народження дитини, що визначають численні механізми, пов'язані зі здоров'ям матері:

станом її мікробіоти, перебігом пологів, умовами вигодовування дитини, а також характеристиками об'єктів довкілля. У процесі розвитку та життя макроорганізму й у відповідності до змін його фізіологічних функцій відбуваються зміни й у стані мікробіоти кишечника, обумовлені об'єктивними та суб'єктивними чинниками в усі періоди життя людини, але стають найзначнішими в похилому і старечому віці, що визначається зниженням інтенсивності прояву біологічних функцій і рівнем прояву імунологічних захисних реакцій [4, 5, 6].

На сьогоднішній день відмічається збільшення частоти патологій, пов'язаних з порушенням біологічної рівноваги між мікроорганізмами, що входять до складу резидентної мікробіоти, та макроорганізмом [7, 8]. Зміни у видовому та кількісному складі мікробіоценозу кишечника можуть стати причиною пригнічення імунологічної резистентності макроорганізму та розвитку різноманітних захворювань [9, 10, 11]. Недостатня увага до вікових особливостей перебігу цих захворювань призводять до пізньої діагностики та можливих ускладнень із тривалими загостреннями. Тому більш глибоке розуміння цих відмінностей є важливим кроком, який забезпечить індивідуальний підхід до лікування конкретного пацієнту.

Взаємодія між мікробіотою кишечника та стійкістю до антибіотиків є критичним аспектом здоров'я людини [12]. Застосування антибіотиків може суттєво змінити склад та різноманітність мікробіоти кишеч-

ника, порушити гомеостаз та створити селективний тиск, що сприяє поширенню бактерій, стійких до антибіотиків [13]. Це погіршує захисні функції мікробіоти та призводить до підвищеної сприйнятливості до резистентних патогенів, зниження мікробної різноманітності та змін у чисельності та метаболічних функціях певних популяцій бактерій [14].

Антибіотики безпосередньо сприяють виникненню й поширенню генів резистентності і можуть суттєво впливати на структуру та функцію мікробіоти кишечника. Наприклад, дослідження, в якому аналізувалися мікробні ценози кишечника у пацієнтів, котрі проходять терапію β-лактамами, виявило значне зниження мікробної різноманітності та метаболічних можливостей, включаючи метаболізм жовчних кислот, холестерину, гормонів та вітамінів [15]. Ця зміна порушує мікробний баланс, створюючи ніші, що сприяють розвитку умовно-патогенних мікроорганізмів та резистентних штамів.

Крім того, дисбактеріоз, викликаний антибіотиками, порушує метаболічні та імунні функції мікробіоти кишечника, що призводить до підвищеної сприйнятливості до інфекцій та запальних розладів. Дослідження випадків показали, що дисбактеріоз, викликаний антибіотиками, знижує чисельність корисних бактерій родин *Lachnospiraceae*, *Muribaculaceae* та *Ruminococcaceae*, при цьому збільшуючи чисельність шкідливих таксонів, таких як *Enterococcaceae* та *Clostridiales* [16]. Цей дисбаланс пов'язаний зі зниженням рівня коротколанцюгових жирних кислот і триптофану та підвищенням рівня пуринів, які пов'язані з харчовою алергією. Дисбактеріоз також призводить до підвищення рівня специфічних IgE та IgG, посилення запалення та тяжких алергічних симптомів, включаючи пошкодження кишкових ворсинок і зниження рівня білків щільних контактів. Більше того, порушення у мікробних спільнотах також впливають на метаболізм поживних речовин, розвиток імунної системи та неврологічну функцію [16, 17].

Недостатній обсяг досліджень і суперечливі дані вимагають проведення більшої кількості клінічних випробувань, щоб краще зрозуміти цю екосистему і прояснити концепцію дисбактеріозу при запальних захворюваннях різних біотопів травної системи й травних залоз як причинного фактору, а також виявити мікроорганізми, які залучені в патогенез запальних захворювань кишечника. Крім того, визначення особливостей розвитку дисбіотичних змін при запальних захворюваннях травного тракту у пацієнтів різних вікових категорій дасть можливість розробити як профілактичні, так і засоби корекції мікробіоценозу кишечника та модуляції імунної системи макроорганізму.

Мета дослідження.

Проведення мікробіологічного дослідження дисбіотичних змін мікробіому кишечника та антибіотикочутливості виділених штамів у пацієнтів різного віку із захворюваннями певних біотопів травної системи.

Об'єкт і методи дослідження.

У роботі обстежено 145 пацієнтів різного віку з дисбіотичним синдромом, котрі страждають на патологічні стани різних відділів шлунково-кишкового тракту.

Збір анамнезу включав аналіз інформації про динаміку захворювання, симптоми та наявність у родичів запальних захворювань кишечника. Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Вивчення складу мікробіоти за якісними та кількісними показниками, а також видову ідентифікацію виділених мікроорганізмів – представників нормальної, а також умовно-патогенної аеробної та анаеробної мікробіоти проводили методами мікробіологічного аналізу згідно схем ідентифікацій бактерій за визначником Берджи [18] та методичних вказівок у відповідності до рекомендацій «Інструкція дослідження стану мікрофлори кишечника за допомогою мікробіологічних методів» від 02.01.2023р. [19]. У процесі дослідження використовували хромогенні поживні середовища "Graso Biotech".

Для виділених штамів бактерій визначали чутливість до антибактеріальних препаратів диск-дифузійним методом відповідно до критеріїв CLSI/NCCLS [20, 21]. Спектр антибактеріальних препаратів включав: азитроміцин, амікацин, ампіцилін, амоксицилін/клавуланат, гентаміцин, іміпенем, ко-тримоксозол, левофлоксацин, нітроксолін, фосфоміцин, фурагін, цефепім, цефотаксим, цефтазидім. Ступінь чутливості виділених культур оцінювали за системою [22], згідно якої тест-об'єкт відносився до однієї з категорій: чутливий (S – чутливий), середньостійкий (IR) або стійкий (R – стійкий).

Статистичну обробку результатів експерименту проводили із використанням програмного забезпечення Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Розраховували стандартне відхилення та середні значення. Відмінності між значеннями груп визначали за допомогою t-критерія Стьюдента, де відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

У процесі дослідження кількісного та якісного складу мікробіому кишечника пацієнтів Інституту гастроентерології НАМН України виявлено дисбіотичні порушення у 145 осіб різного віку із різними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. За класифікацією ВООЗ обстежуваних пацієнтів умовно розподілили на 4 вікові групи:

I група до 18 р. – 8 осіб (підлітки), II група від 18 до 45 років – 83 особи (молодого віку), III група від 45 до 59,9 років – 26 осіб (середнього віку), IV група від 60 до 89,9 років – 28 осіб (похилого віку).

У всіх обстежених пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту виявлено дисбіотичні порушення у складі кишкової мікробіоти. При аналізі кількісних показників співвідношення різних представників мікробіоценозу кишечника встановлено значні відхилення в титрах певних асоціантів – представників родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia* (рис. 1). У мікробному пей-

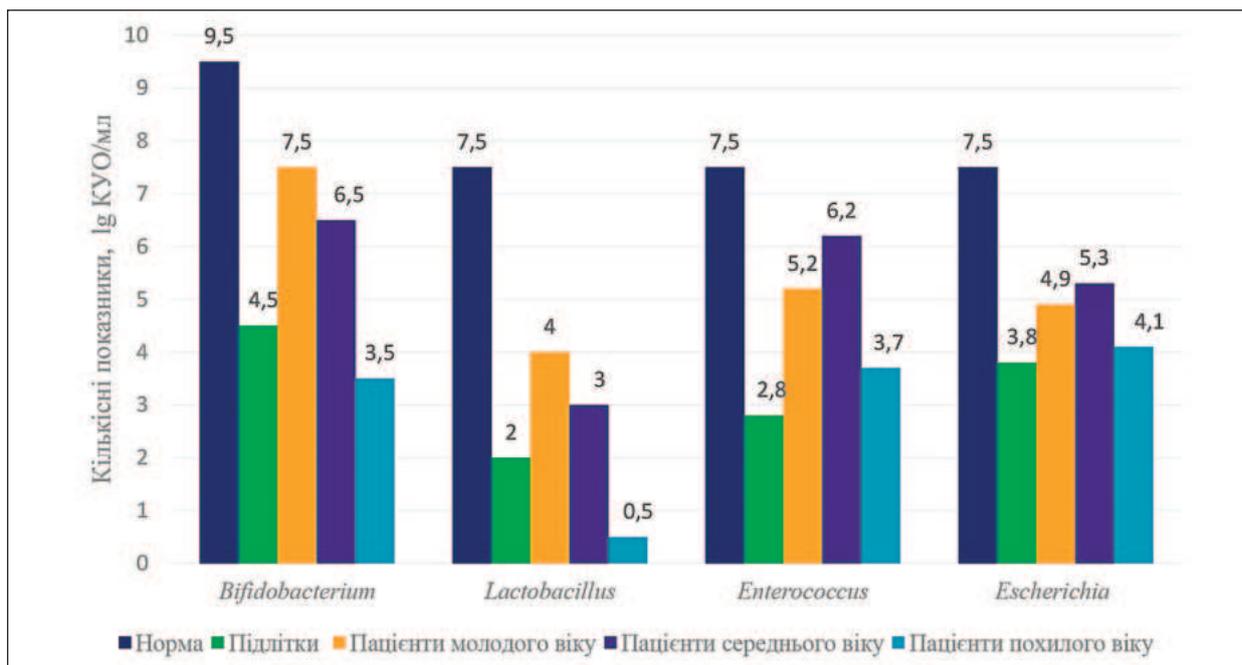


Рисунок 1 – Порівняльний аналіз кількісних показників складу асоціативної мікробіоти кишечника у пацієнтів різних вікових груп. зажі кишечника всіх пацієнтів із патологіями шлунково-кишкового тракту спостерігали зниження кількості лактобактерій до 10^0-10^4 КУО/мл проти норми 10^7-10^8 КУО/мл. Найзначніші відхилення у складі симбіотичної кишкової мікробіоти виявлено в хворих четвертої вікової групи: зниження титрів біфідобактерій до 10^3-10^4 КУО/мл при нормі 10^9-10^{10} – у 21,4% хворих, ентерококів – до 10^3-10^4 КУО/мл при нормі 10^7-10^8 – у 46,4% та типових кишкових паличок – до 10^3-10^5 при нормі 10^7-10^8 – у 25,0% пацієнтів. У 25,0% пацієнтів першої вікової групи відзначено зниження титрів біфідобактерій до 10^4-10^5 ; у 25,0%

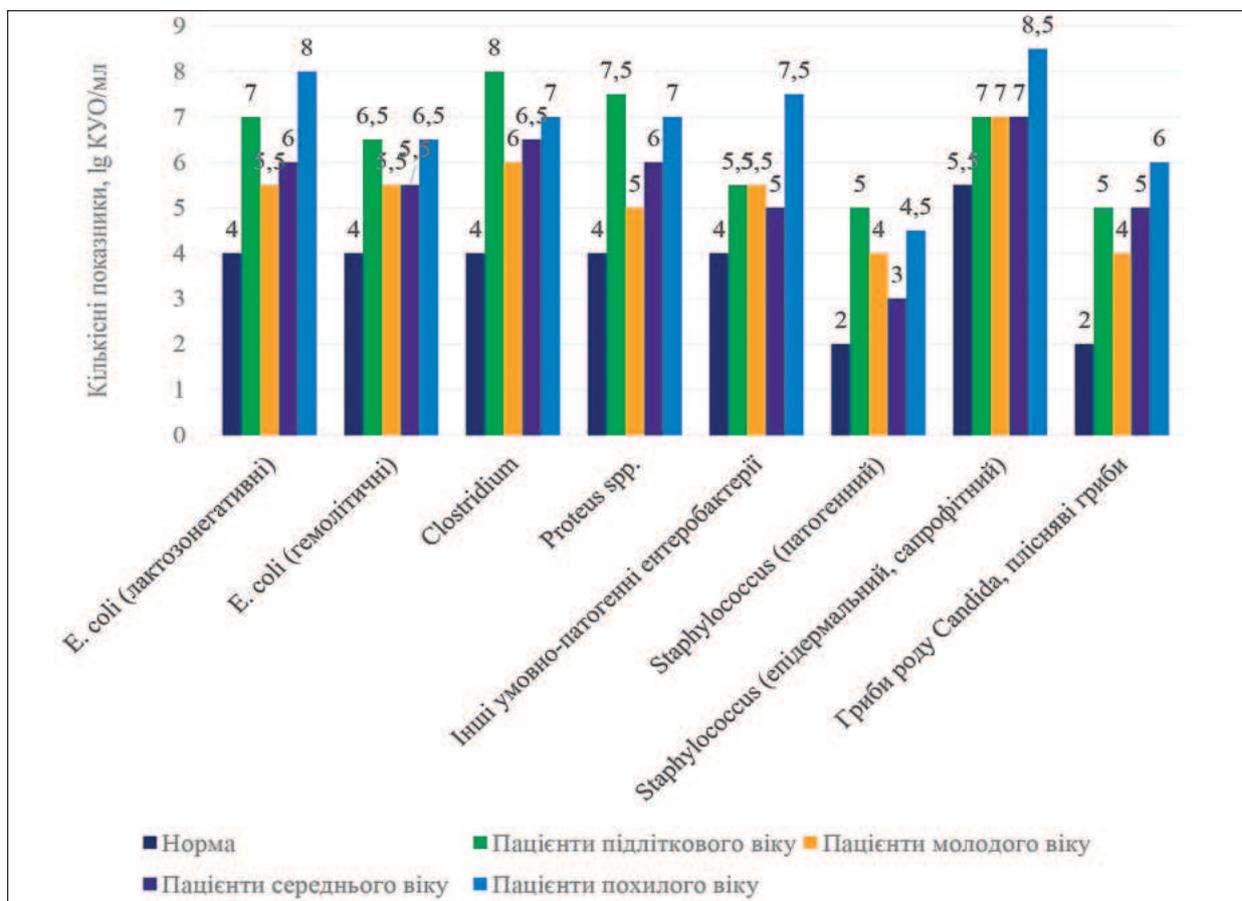


Рисунок 2 – Порівняльний аналіз кількісних показників складу умовно-патогенної мікробіоти кишечника у пацієнтів різних вікових груп.

Таблиця – Кількісні показники зустрічальності дисбіозів при різних патологічних станах травного тракту

Захворювання різних біотопів травної системи	Кількість випадків захворювань у пацієнтів із дисбіозами різних вікових груп (абс. ч.)	Частота виявлених випадків (%)
Захворювання шлунка	I група – 6 II група – 31 III група – 6 IV група – 9	4,1% 21,4% 4,1% 6,2%
Захворювання підшлункової залози	I група – 0 II група – 10 III група – 1 IV група – 8	0,0% 6,9% 0,7% 5,5%
Захворювання печінки	I група – 0 II група – 6 III група – 4 IV група – 3	0,0% 4,1% 2,8% 2,1%
Захворювання кишківника	I група – 2 II група – 39 III група – 16 IV група – 12	1,4% 26,9% 11,0% 8,3%

осіб зниження титрів ентерококів до 10^2 - 10^4 і у 37,5% хворих – типових кишкових паличок до 10^6 КУО/мл.

У 15,7% пацієнтів другої вікової групи відзначено зниження титрів біфідобактерій до 10^7 - 10^8 ; у 18,1% осіб зниження титрів ентерококів до 10^4 - 10^6 і у 25,3% хворих – типових кишкових паличок до 10^4 - 10^6 КУО/мл.

У 15,4% пацієнтів з третьої вікової групи виявлено зниження кількості симбіотичних мікроорганізмів біфідобактерій до 10^7 - 10^8 ; у 19,2% осіб зниження титрів ентерококів до 10^3 - 10^5 і у 23,1% хворих – типових кишкових паличок до 10^4 - 10^6 КУО/мл.

Аналіз кількісних показників представників умовно-патогенної мікробіоти кишечника обстежених пацієнтів дозволив виявити значні перевищення до-

пустимих значень по окремих видах (рис. 2). Серед умовно-патогенних мікроорганізмів найчастіше виділяли бактерії атипових штамів *E. coli* Hly+ (гемолітичні), *E. coli* Lac- (лактозонегативні) і *E. coli* зі зниженою ферментативною активністю, а також родів *Staphylococcus*, *Proteus*, *Clostridium*, гриби роду *Candida*.

У 12,5% пацієнтів з першої вікової групи відзначено підвищення титрів лактозонегативних *E. coli* до 10^6 - 10^8 КУО/мл при нормі $\leq 10^4$; у 25,0% осіб підвищення титрів гемолітичних *E. coli* до 10^6 - 10^8 КУО/мл при нормі $\leq 10^4$; у 25,0% осіб виявлено *Clostridium* до 10^7 - 10^9 КУО/мл при нормі $\leq 10^4$; у 25,0% осіб виявлено *Staphylococcus* spp. у титрах 10^4 - 10^6 КУО/мл при нормі $\leq 10^2$; у 25,0% пацієнтів виявлено *Proteus* spp. в концентрації 10^7 - 10^8 КУО/мл при нормі $\leq 10^4$; у 25,0% осіб підвищення титрів *Candida* spp. до 10^4 - 10^6 КУО/мл при нормі $\leq 10^2$.

У 15,7% пацієнтів другої вікової групи спостерігалось підвищення титрів лактозонегативних *E. coli* до 10^5 - 10^7 КУО/мл; у 19,3% осіб – підвищення титрів гемолітичних *E. coli* до 10^6 - 10^7 КУО/мл і виявлено наявність *Clostridium* spp. до 10^5 - 10^7 КУО/мл; у 25,3% пацієнтів виявлено *Proteus* spp. в титрах 10^5 - 10^6 КУО/мл; у 27,7% осіб – *Staphylococcus* spp. у титрах 10^3 - 10^5 КУО/мл; у 24,1% осіб – підвищення титрів *Candida* spp. до 10^3 - 10^5 КУО/мл.

У 15,4% пацієнтів третьої вікової групи спостерігали підвищення титрів лактозонегативних *E. coli* до 10^5 - 10^7 КУО/мл; у 19,2% осіб – підвищення титрів гемолітичних *E. coli* до 10^5 - 10^7 КУО/мл, виявлено бактерії *Clostridium* spp. до 10^6 - 10^7 КУО/мл та *Proteus* spp. в титрах 10^5 - 10^6 КУО/мл; у 11,5% осіб виявлено *Staphylococcus* spp. у титрах 10^2 - 10^4 КУО/мл; 26,9%

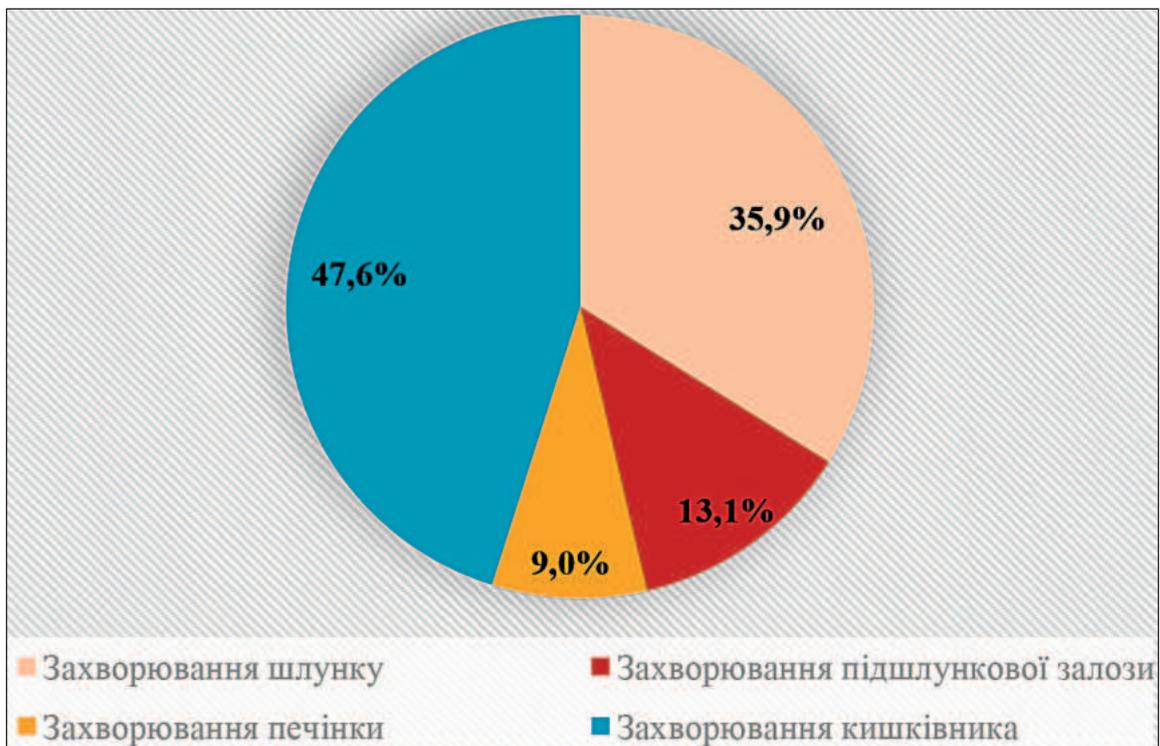


Рисунок 3 – Порівняльний аналіз частоти виявлення дисбіозів у обстежених пацієнтів з різними патологіями травної системи.

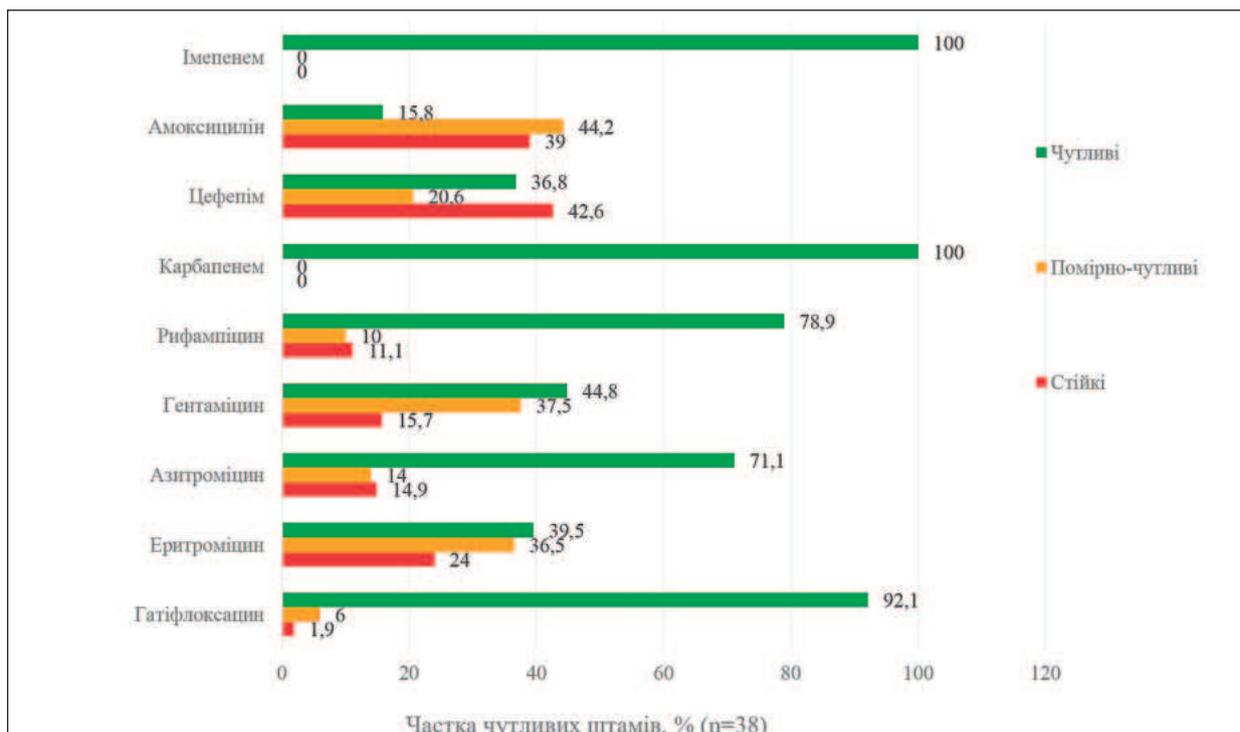


Рисунок 4 – Чутливість до антибіотиків штамів *Staphylococcus aureus*.

осіб мали підвищення титрів *Candida* spp. до 10^4 - 10^6 КУО/мл.

У 28,6% пацієнтів четвертої вікової групи спостерігалось підвищення титрів лактозонегативних *E. coli* до 10^7 - 10^9 КУО/мл; у 25,0% осіб підвищення титрів гемолітичних *E. coli* до 10^6 - 10^7 КУО/мл; у 28,6% осіб виявлено *Clostridium* до 10^5 - 10^7 КУО/мл; у 35,7% осіб виявлено *Staphylococcus* spp. в титрах 10^4 - 10^6 КУО/мл; у 39,3% пацієнтів виявлено *Proteus* spp. в титрах 10^5 - 10^7 КУО/мл; у 42,9% осіб підвищення титрів *Candida* spp. до 10^5 - 10^7 КУО/мл.

Таким чином найзначніші відхилення у складі симбіотичної кишкової мікробіоти виявлені в першій та четвертій вікових групах, а саме у підлітків та пацієнтів похилого віку. У пацієнтів четвертої вікової групи зареєстровано найвищі титри представників умовно-патогенної мікробіоти: атипових лактозонегативних, гемолітичних *E. coli*, *Clostridium* spp., *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp. та *Candida* spp.

На наступному етапі проведено порівняльний аналіз частоти виявлення дисбіозів у обстежених пацієнтів із різними патологіями травної системи. 145 осіб, у котрих виявлено якісні і кількісні дисбіотичні порушення мікробіому, мали захворювання шлунка (хронічний гастродуоденіт, гастрит, гастроєзофагально рефлюксна хвороба, функціональна диспепсія, виразкова хвороба) – 52 особи; захворювання підшлункової залози (хронічний панкреатит) – 19 осіб; захворювання печінки (цироз, стеатоз, стеатогепатит, хронічний холецистит, постхолецистектомічний синдром) – 13 осіб; захворювання кишечника (хронічний коліт, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, синдром подразненого кишківника, дивертична хвороба, термінальний ілеїт, хвороба Гіршпрунга) – 69 осіб (табл., рис. 3).

За результатами порівняльного аналізу більшість обстежених пацієнтів із дисбіотичними порушеннями мали різні патології кишечника – 47,6% та шлунка

– 35,9%. Найменшу долю випадків розвитку дисбіозу зареєстровано у пацієнтів із захворюваннями печінки – 9,0% та підшлункової залози – 13,1% (рис. 3).

Підлітки – пацієнти I вікової групи мали захворювання кишечника у 25,0% випадків та у 75,0% випадків – захворювання шлунка.

У II віковій групі – пацієнтів молодого віку з дисбіотичними порушеннями зареєстровано різні патології кишечника – 47,0% та шлунка – 37,3%. Найменшу кількість випадків розвитку дисбіозу зафіксовано у пацієнтів із захворюваннями печінки – 7,2% та підшлункової залози – 12,0%.

Пацієнти середнього віку (III група) з дисбіозами травної системи найчастіше мали ураження кишечника – 61,5% та шлунка – 23,1%. Найменшу кількість випадків дисбіозу зафіксовано у пацієнтів із захворюваннями печінки – 15,4% та підшлункової залози – 3,8%.

У четвертій групі серед пацієнтів похилого віку з дисбіозами зареєстровано 32,1% випадків захворювання шлунка та 42,9% випадків захворювання кишечника. Найменшу кількість випадків розвитку дисбіозу зареєстровано у пацієнтів із захворюваннями печінки – 10,7%.

Виявлена у цьому дослідженні тенденція до підвищення кількісних і якісних показників вмісту представників умовно-патогенної мікробіоти на фоні зниження титрів симбіотичних мікроорганізмів підтверджує взаємозв'язок між мікробіотою кишечника та розвитком захворювань певних відділів травної системи з різним ступенем прояву у пацієнтів визначених вікових категорій, і в той же час засвідчує, що мікробіота кишечника може прямо або опосередковано впливати на прогресування цих захворювань.

Для всіх виділених штамів *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus* spp. та *Clostridium* spp. визначали чутливість до антибіотиків. Штами розділено на три групи: чутливі (відсутність зони затримки росту), помірно-чутливі (зона

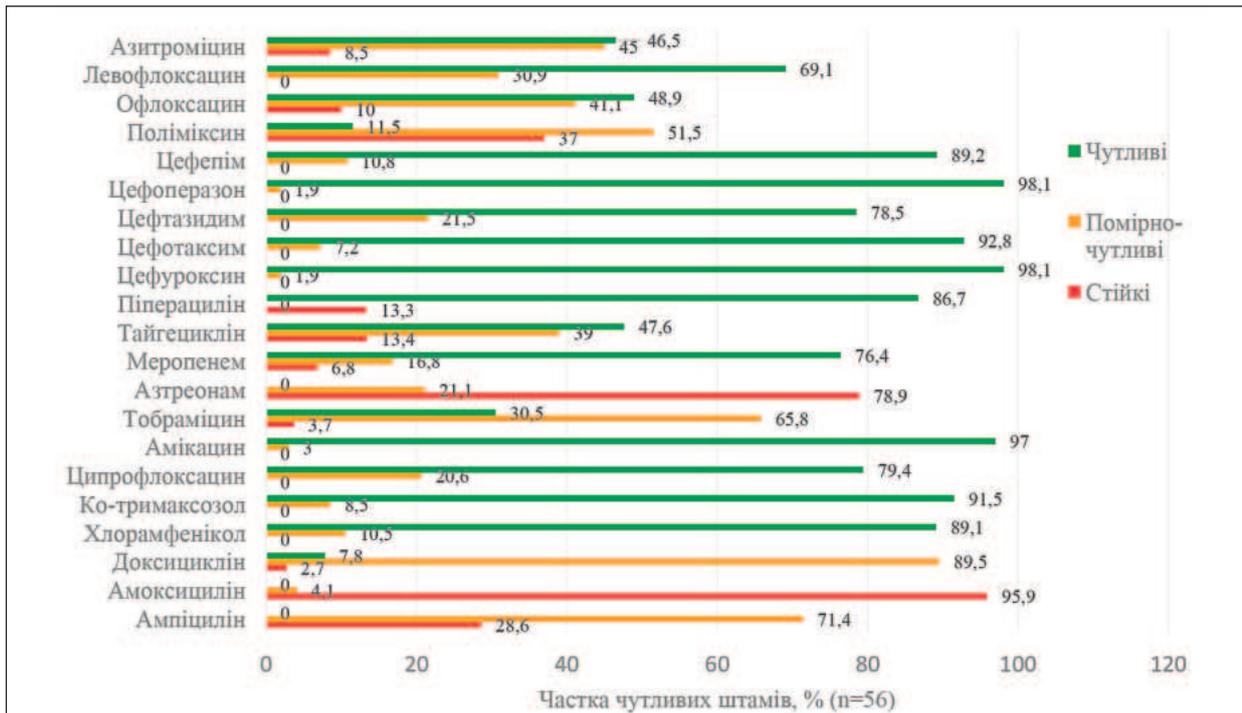


Рисунок 5 – Чутливість до антибіотиків штамів *E. coli*.

затримки росту до 20 мм) та стійкі (зона затримки росту більше 20 мм).

Більшість штамів *S. aureus* були чутливі до застосованих антибіотиків (рис. 4).

Найбільш активним антибіотиком проти всіх досліджуваних штамів *S. aureus* виявився іміпенем та карбапенем, до яких чутливими були всі 38 (100%) штамів. На відміну від препарату з аналогічною дією (амоксцилін) він був значно більш ефективним. Зокрема, до амоксициліну чутливими були 15,8% штамів. Це може бути пов'язано зі значними поширенням серед стафілококів генів, відповідних за синтез пеніцилінзв'язуючих білків або специфічних ферментів – β-лактамаз, що руйнують молекулу антибіотика, тому без антибіотикограми застосування пеніцилінів може мати суттєві обмеження [15].

Недостатня активність визначена для цефепіму: чутливими були лише 14 штамів (36,8%), що може бути пов'язане зі здатністю досліджених штамів до продукції ферментів для руйнування цефалоспоринів [23].

Високу чутливість виділених штамів *S. aureus* визначено до рифампіцину – чутливі 30 штамів (78,9%).

Антибіотики групи тетрациклінів і аміноглікозидів характеризувалися низькою ефективністю щодо виділених штамів *S. aureus*. Найвищий рівень чутливості бактерій визначено до азитроміцину – 27 (71,1%) культур, дещо нижчим він був до гентаміцину і еритроміцину. До цих препаратів чутливість мали відповідно 17 (44,7%) і 15 (39,5%) штамів золотистого стафілококу.

До препаратів фторхінолонового ряду серед стафілококових ізолятів виявили такі, що мали низький рівень резистентності. Чутливими до гатіфлоксацину були 35 (92,1%) із досліджених 38 штамів *S. aureus*.

Усі штами *Escherichia coli* проявили чутливість до майже всіх антибіотиків, а деякі штами – особливо високу чутливість до ципрофлоксацину, цефурокси-

му, цефотаксиму, цефоперазону, цефепіму, поліміксину та левофлоксацину (рис. 5).

Проте штами характеризувались різним рівнем стійкості до застосованих антибіотиків. Так, до ампіциліну виявилися стійкими 28,6% штамів атипичних кишкових паличок. Із частотою 3,6% виявлялись штами, стійкі до цефалоспоринів III і IV поколінь і ампіциліну, тобто до β-лактамінів.

Виділені штами *Proteus* spp. найбільшу чутливість проявили до ципрофлоксацину, амікацину, цефотаксиму та цефепіму, а стійкість – до доксициліну. Деякі штами проявляти стійкість і до інших антибіотиків – тобраміцину, азтреонаму, піперациліну, левофлоксацину (рис. 6).

Поширеність штамів *P. mirabilis* з множинною лікарською стійкістю в деяких умовах може бути відносно високою через продукцію бета-лактамаз розширеного спектру (ESBL), цефалоспориноаз типу ampC і карбапенемаз.

У порівнянні зі стрептококами ентерококи мають внутрішню стійкість до багатьох антимікробних препаратів, які зазвичай використовуються в клінічній практиці. Всі ентерококи демонструють знижену чутливість до пеніциліну та ампіциліну, а також високу стійкість до більшості цефалоспоринів та всіх напівсинтетичних пеніцилінів в результаті експресії низькоафінних пеніцилінзв'язуючих білків. Для багатьох штамів рівень їхньої стійкості до ампіциліну не виключає клінічного використання цього препарату. Фактично, ампіцилін залишається методом вибору для лікування ентерококових інфекцій, які не мають інших механізмів для високої стійкості [24].

Виділені штами *Enterococcus* spp. характеризувалися чутливістю до лінезоліду та ампіциліну, та стійкими – до норфлоксацину, ципрофлоксацину, ко-тримаксозолу та азтреонаму (75-98% штамів) (рис. 7).

Ентерококи толерантні зазвичай до бактерицидної активності активних агентів клітинної стінки,

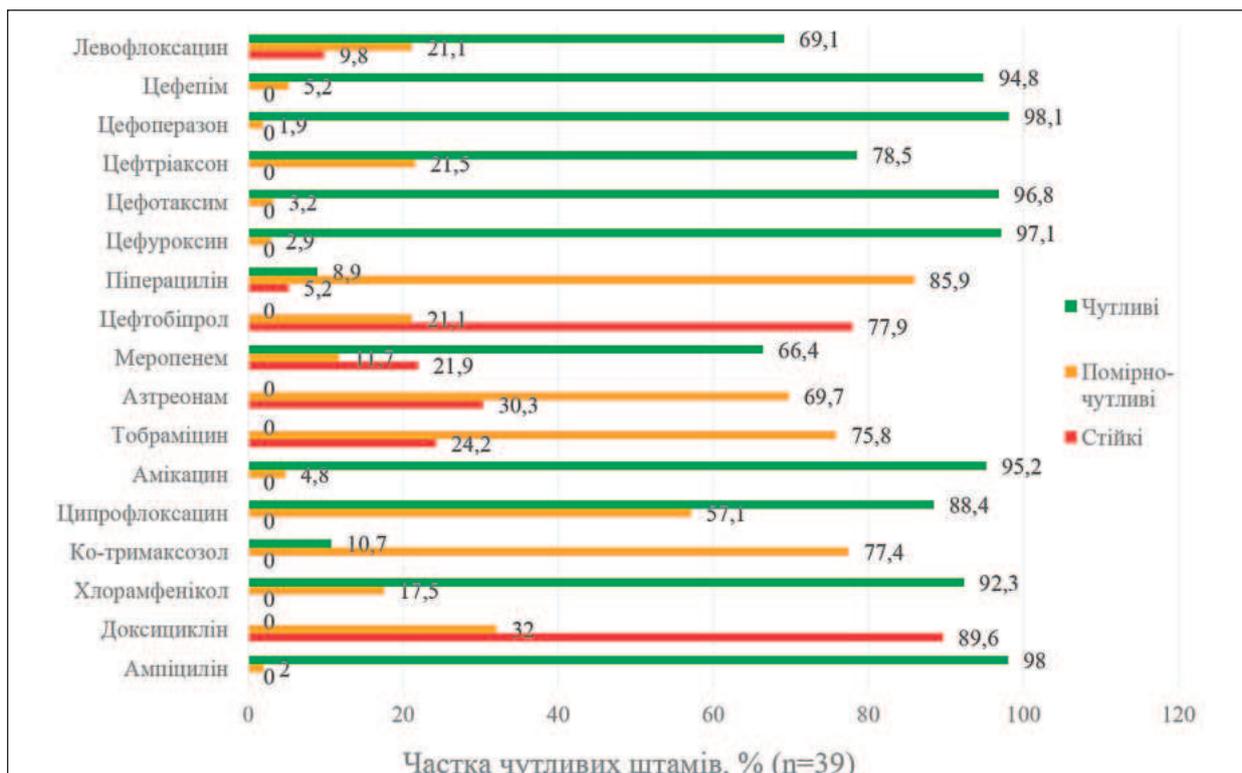


Рисунок 6 – Чутливість до антибіотиків штамів *Proteus* spp.

таких як β-лактамі антибіотики та ванкоміцин. Толерантність передбачає, що бактерії можуть бути інгібовані клінічно концентраціями антибіотика, але будуть убиті тільки концентраціями, які набагато перевищують інгібуючу концентрацію. Толерантність ентерококів можна подолати, комбінуючи активні агенти клітинної стінки з аміноглікозидом. Механізм, за допомогою якого комбінації β-лактаму і аміноглікозиду дають синергічну бактерицидну активність, залишається загадкою, але дані *in vitro* вказують на те, що більш висока концентрація аміноглікозиду

проникає в клітини, які також обробляються агентами, інгібуючими синтез клітинної стінки [25].

Крім внутрішньої стійкості та толерантності, ентерококи надзвичайно успішно швидко набували стійкості практично до будь-якого антимікробного агента, введеного в клінічну практику. Введення хлорамфеніколу, еритроміцину та тетрациклінів швидко супроводжувалося появою стійкості, яка в деяких випадках досягала поширеності, яка виключала їх емпіричне використання. Хоча виникнення стійкості до ампіциліну у *E. faecalis* – це явище досить рідкісне,

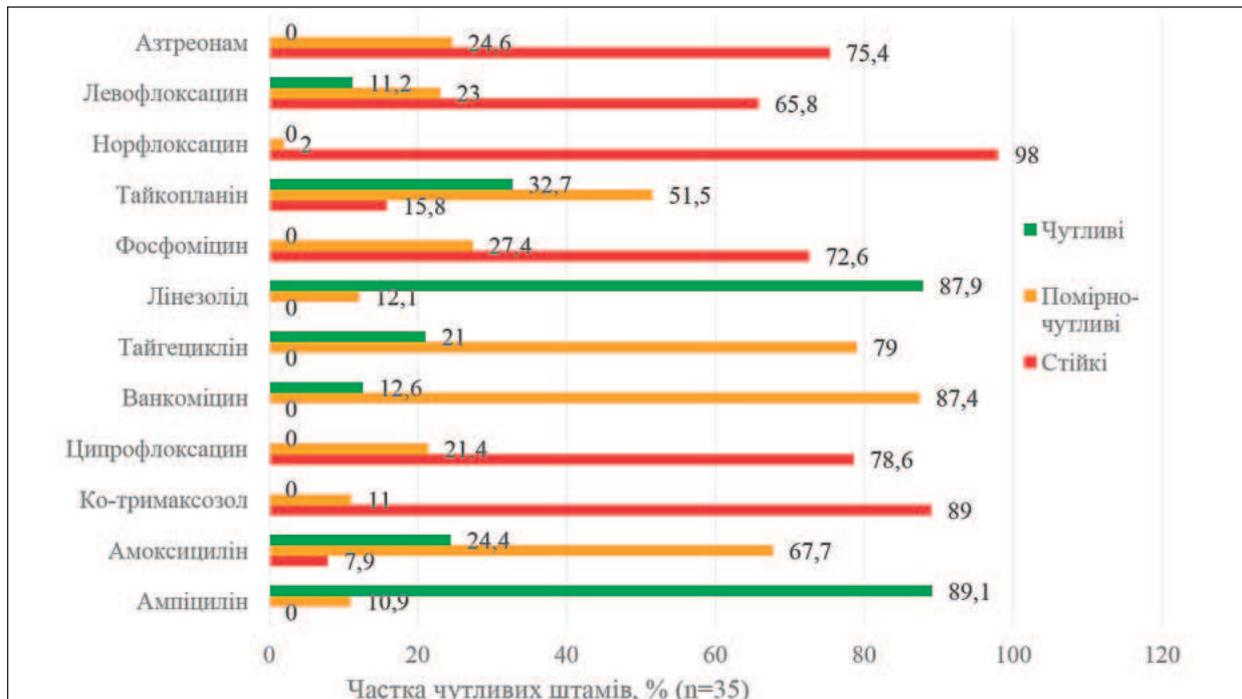


Рисунок 7 – Чутливість до антибіотиків штамів *Enterococcus* spp.

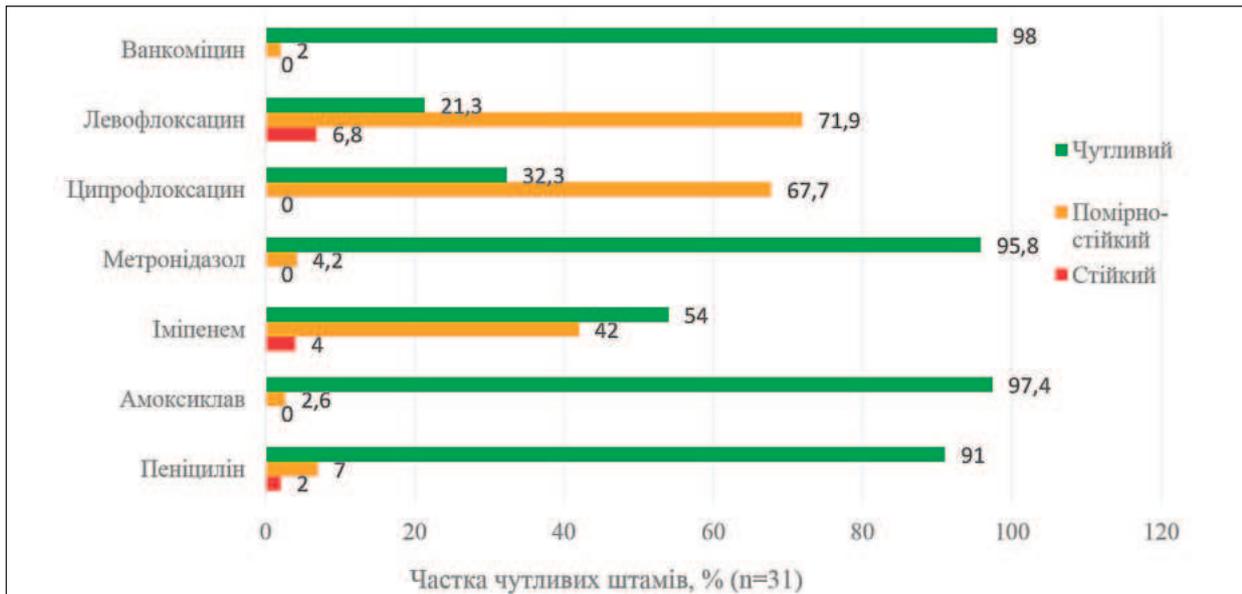


Рисунок 8 – Чутливість до антибіотиків штамів *Clostridium* spp.

нині широко поширена висока стійкість до ампіциліну серед клінічних ізолятів *E. faecium*.

Важливим етапом дослідження стало визначення стійкості до антибіотиків виділених штамів *Clostridium* spp. Загалом, чутливість до антимікробних препаратів варіює залежно від виду кластридій. Більшість кластридій чутливі до β-лактамних антибіотиків, тому традиційно для лікування кластридальних інфекцій, крім *C. difficile*-асоційованої діареї, препаратом вибору є пеніцилін. Виявилось, що усі штами *Clostridium* spp. чутливі до метронідазолу, ванкоміцину, амоксициліну/клавуланату. Більше 90% штамів стійкі до пеніциліну, 54% штамів – до іміпенему (рис. 8).

Основною причиною виникнення *C. difficile*-асоційованої діареї є застосування антибіотиків, особливо цефалоспоринів, пеніцилінів, клиндаміцину, рідше – макролідів, аміноглікозидів, фторхинолонів, хлорамфеніколу, тетрациклінів та, за деякими даними, піперациліну/тазобактаму та меропенему [26, 27].

Практично будь-який антибактеріальний препарат може призводити до розвитку *C. difficile*-асоційованої інфекції, що пояснюється високим ступенем розвитку набутої резистентності цього збудника [18]. Препаратами вибору при лікуванні *C. difficile*-асоційованих інфекцій є ванкоміцин та метронідазол.

Висновки.

У результаті обстеження у 145 пацієнтів різного віку Інституту гастроентерології НАМНУ виявлено дисбіотичні порушення складу мікробіому кишечника, обумовлені збільшенням концентрації умовно-патогенних видів мікроорганізмів на фоні суттєвого зменшення титрів коменсальної мікробіоти родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, типових *Escherichia coli*, *Enterococcus*. Колонізація товстого кишечника атиповими формами ешерихій, коагулазопозитивними стафілококами, кластридіями, протеями, кандідами та іншими мікроорганізмами з вираженим патогенним потенціалом призводить до послаблення захисних можливостей індигенної анаеробної мікробіоти й сприяє розвитку запальних процесів у травній системі. Представлені дані доводять значимість діагнос-

тичних заходів для встановлення причин та наслідків патологій різних систем органів макроорганізму. Найзначніші відхилення у складі мікробіоти кишечника були зареєстровані у осіб похилого віку і підлітків.

Визначено найвищий ступінь частоти виявлення дисбіотичних порушень у пацієнтів з різними патологіями кишечника – 47,6% та шлунка – 35,9% випадків. Найменшу кількість випадків розвитку дисбіозу зареєстровано у пацієнтів із захворюваннями печінки – 9,0% та підшлункової залози – 13,1%. За результатами порівняльного аналізу серед усіх обстежених пацієнтів із різними ураженнями ШКТ найчастіше виявлялись дисбіотичні стани у осіб другої вікової групи – 57,2%.

Усі штами умовно-патогенних бактерій, виділені від пацієнтів із розладами ШКТ, характеризувались високою чутливістю до більшості антибіотиків. Найбільш активним антибіотиком проти всіх досліджуваних штамів *S. aureus* виявився іміпенем, до якого проявили чутливість 100% виділених ізолятів. Високий рівень чутливості мали стафілококи і до гатифлоксацину, і до рифампіцину, до яких були чутливі 92,1 та 79,9% штамів відповідно. 70 – 98% штамів *E. coli* були чутливими до ципрофлоксацину, цефуроксиму, цефотаксиму, цефоперазону, цефепіму, поліміксину та левофлоксацину. Штами *Proteus* spp. найбільшу чутливість проявили до ципрофлоксацину, амікацину, цефотаксиму та цефепіму, а стійкість – до доксіцикліну (89,7% штамів). Виділені штами *Enterococcus* spp. були чутливими до лінезоліду та ампіциліну, та 75 – 98% штамів виявились стійкими – до норфлоксацину, ципрофлоксацину, ко-тримаксозолу та азтреонаму. Усі штами *Clostridium* spp. характеризувались високим рівнем чутливості до метронідазолу, ванкоміцину, амоксициліну/клавуланату. Більше 90% штамів мали стійкість до пеніциліну, 58,1% культур – до іміпенему.

Отримані результати свідчать про необхідність проведення постійного моніторингу та більш детального вивчення причин розвитку дисбалансів мікробіому кишечника й встановлення їх ролі в формуванні захворювань різних біотопів травного тракту.

Перспективи подальших досліджень.

Результати досліджень можуть бути використані у клінічній практиці для підвищення ефективності діагностики та корекції дисбіозу кишечника у пацієнтів різних вікових категорій. Представлені дані можуть слугувати основою для розробки індивідуальних терапевтичних програм, спрямованих на відновлення нормального складу мікробіому та поліпшення загального стану здоров'я пацієнтів. Отримані результати дослідження свідчать про важливість врахування вікових особливостей при аналізі та лікуванні дисбіотичних порушень кишечника, а також виявлення потенційних штамів мікроорганізмів, які залучені в патогенез запальних захворювань кишечника, що може сприяти покращенню результатів терапії у пацієнтів з цими захворюваннями.

Розуміння того, як механізми резистентності впливають на корисні мікроби, необхідне для розробки методів лікування, які мінімізують порушення мікробіома кишечника. Ініціативи в галузі охорони здоров'я, які підкреслюють розумне використання антибіотиків і створення систем спостереження для моніторингу моделей резистентності у населення, є важливими для боротьби з кризою стійкості до антибіотиків. Необхідні лонгітюдні дослідження з метою оцінки довгострокових ефектів застосування антибіотиків на динаміку та стійкість мікробіоти кишечника, а також розробка нормативно-правової бази для забезпечення безпечного використання антибіотиків у клінічних та сільськогосподарських умовах.

References / Література

- Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019;129(10):4050-4057. DOI: [10.1172/JCI129194](https://doi.org/10.1172/JCI129194).
- Radjabzadeh D, Boer CG, Beth SA, Van der Wal P, Kieft-De Jong JC, Jansen MAE, et al. Diversity, compositional and functional differences between gut microbiota of children and adults. *Sci Rep*. 2020;10:1077-1085. DOI: [10.1038/s41598-020-57734-z](https://doi.org/10.1038/s41598-020-57734-z).
- Vargas A, Robinson BL, Houston K, Vilela Sangay AR, Saadeh M, D'Souza S, et al. Gut microbiota-derived metabolites and chronic inflammatory diseases. *Explor Med*. 2025;6:1001275. Available from: .
- Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018;24(4):392-400. DOI: [10.1038/nm.4517](https://doi.org/10.1038/nm.4517).
- Ronan V, Yeasin R, Claud EC. Childhood Development and the Microbiome-The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. *Gastroenterology*. 2021;160(2):495-506. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.08.065](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.065).
- Saeed NK, Al-Beltagi M, Bediwy AS, El-Sawaf Y, Toema O. Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. *World J Gastroenterol*. 2022;28(18):1875-1901. DOI: [10.3748/wjg.v28.i18.1875](https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i18.1875).
- Ivanova A, Ialovenko O, Duhan O. Microboim kyshechnika liudyny: naukovo-praktychni zasady ta dosiagnennia. Proceedings of the 5th International Scientific and Practical Conference Theory and practice of science: key aspects; 2021 Nov 7-8; Rome. Rome: Dana; 2021. p. 231-260. [in Ukrainian].
- Kastl AJ Jr, Terry NA, Wu GD, Albenberg LG. The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020;9(1):33-45. DOI: [10.1016/j.jcmgh.2019.07.006](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.07.006).
- Yankovsky DS, Shirobokov VP, Dymant GS. The role of microbiome in the formation of child health. *Modern Pediatrics*. 2019;5(101):64-111. DOI: [10.15574/SP.2019.101.64](https://doi.org/10.15574/SP.2019.101.64).
- Hurina SV. Mikroekolohiia kyshechnyky u ditei rannoho viku na foni hostroho obstruktyvnoho bronkhitu. Sumy: SumDU; 2017. 66 s. [in Ukrainian].
- Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(4):658-72. DOI: [10.1128/CMR.16.4.658-672.2003](https://doi.org/10.1128/CMR.16.4.658-672.2003).
- Shayista H, Nagendra Prasad MN, Niranjana Raj S, Prasad A, Lakshmi S, Ranjini HK, et al. Complexity of antibiotic resistance and its impact on gut microbiota dynamics. *Engineering Microbiology*. 2025;5(1):100187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.engmic.2024.100187>.
- Xu L, Surathu A, Raplee I, Chockalingam A, Stewart S, Walker L, et al. The effect of antibiotics on the gut microbiome: a metagenomics analysis of microbial shift and gut antibiotic resistance in antibiotic treated mice. *BMC Genomics*. 2020;21(1):263. DOI: [10.1186/s12864-020-6665-2](https://doi.org/10.1186/s12864-020-6665-2).
- Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*. 2016;6:1543. DOI: [10.3389/fmicb.2015.01543](https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01543).
- Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, Knecht H, Artacho A, Eismann K, et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut*. 2013;62(11):1591-601. DOI: [10.1136/gutjnl-2012-303184](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303184).
- Zhang Q, Cheng L, Wang J, Hao M, Che H. Antibiotic-Induced Gut Microbiota Dysbiosis Damages the Intestinal Barrier, Increasing Food Allergy in Adult Mice. *Nutrients*. 2021;13(10):3315. DOI: [10.3390/nu13103315](https://doi.org/10.3390/nu13103315).
- Dahiya D, Nigam PS. Antibiotic-Therapy-Induced Gut Dysbiosis Affecting Gut Microbiota-Brain Axis and Cognition: Restoration by Intake of Probiotics and Synbiotics. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3074. DOI: [10.3390/ijms24043074](https://doi.org/10.3390/ijms24043074).
- Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM, editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 2nd ed. Vol. 2, Part B. New York: Springer; 2005. Chapter, Enterobacteriaceae; p. 587-607.
- Institut hastroenterolohii NAMNU. Instruksiiia doslidzhennia stanu mikroflory kyshechnyky za dopomohoiu mikrobiolohichnykh metodiv. Dnipro: Institut hastroenterolohii NAMNU; 2023. 10 s. [in Ukrainian].
- CLSI. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 11th ed. CLSI standart M07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standarts Institute; 2018. 13 p. Available from: https://clsi.org/media/1928/m07ed11_sample.pdf.
- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020. 332 p. Available from: <https://www.nih.org/wpcontent/uploads/2021/02/CLSI-2020.pdf>.
- Mohapatra D, Debata N, Singh S. Extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacteria in a tertiary-care hospital in Eastern India: A 4-year retrospective study. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2018;15:246-249. DOI: [10.1016/j.jgar.2018.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.08.010).
- Zhao Q, Chen Y, Huang W, Zhou H, Zhang W. Drug-microbiota interactions: an emerging priority for precision medicine. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):386. DOI: [10.1038/s41392-023-01619-w](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01619-w).
- Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, editors. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014. Chapter, Enterococcal Infection - Treatment and Antibiotic Resistance. Available from: .
- Mohr JF, Friedrich LV, Yankelev S, Lamp KC. Daptomycin for the treatment of enterococcal bacteraemia: results from the Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009;33(6):543-548 DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2008.12.007](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.12.007).
- Garey KW, Dao-Tran TK, Jiang ZD, Price MP, Gentry LO, Dupont HL. A clinical risk index for Clostridium difficile infection in hospitalised patients receiving broad-spectrum antibiotics. *J Hosp Infect*. 2008;70(2):142-7. DOI: [10.1016/j.jhin.2008.06.026](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2008.06.026).
- Huang H, Weintraub A, Fang H, Nord CE. Antimicrobial resistance in Clostridium difficile. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(6):516-22. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2009.09.012](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.09.012).

ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ МІКРОБІОМУ КИШЕЧНИКА ПРИ ДИСБІОТИЧНИХ ПОРУШЕННЯХ У ПАЦІЄНТІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Лазуренко К. А., Трофименко І. О., Гаврилюк В. Г., Курагіна Н. В., Лаврентьєва К. В., Скляр Т. В.

Резюме. В роботі проведено мікробіологічне дослідження дисбіотичних порушень мікробіому кишечника у пацієнтів різного віку із захворюваннями певних біотопів травної системи. Визначено найвищий ступінь частоти виявлення дисбіотичних порушень у пацієнтів із різними патологіями кишечника та шлунка. Найменшу долю випадків розвитку дисбіозу зареєстровано у пацієнтів із захворюваннями печінки та підшлункової залози. Усі виділені штами характеризувались високою чутливістю до більшості антибіотиків.

Метою роботи стало мікробіологічне дослідження дисбіотичних змін мікробіому кишечника та антибіотикочутливості виділених штамів у пацієнтів різного віку із захворюваннями певних біотопів травної системи.

Методи дослідження: мікробіологічні, генетичні, біометричні.

У результаті обстеження у 145 пацієнтів різних вікових категорій виявлено дисбіотичні зміни складу мікробіоти кишечника за аналізом кількісних та якісних показників: зниження титрів симбіотичної мікробіоти – бактерій р. *Lactobacillus* – до 10^0 - 10^4 КУО/мл, р. *Bifidobacterium* – до 10^3 - 10^4 КУО/мл, р. *Enterococcus* – до 10^3 - 10^4 КУО/мл, типових штамів р. *Escherichia* – до 10^3 - 10^5 КУО/мл на фоні збільшення концентрації представників умовно-патогенної мікробіоти: лактозонегативних – до 10^7 - 10^9 КУО/мл та гемолітичних атипичних штамів *E. coli* – до 10^6 - 10^8 КУО/мл, *Clostridium* spp. – до 10^7 - 10^9 КУО/мл, *Staphylococcus* spp. – до 10^4 - 10^6 КУО/мл, *Proteus* spp. – до 10^5 - 10^7 КУО/мл та дріжджеподібних грибів *Candida* spp. – до 10^5 - 10^7 КУО/мл. Найзначніші відхилення у складі мікробіоти кишечника були зареєстровані у осіб другої вікової групи (особи молодого віку). Колонізація товстого кишечника мікроорганізмами з вираженим патогенним потенціалом призводить до послаблення захисних можливостей індигенної анаеробної мікробіоти й сприяє розвитку запальних процесів у травній системі. Представлені дані доводять значимість діагностичних заходів для встановлення причин та наслідків патологій різних систем органів макроорганізму.

Визначено найвищий ступінь частоти виявлення дисбіотичних порушень у пацієнтів із різними патологіями кишечника – 47,6% та шлунка – 35,9% випадків. Найменшу долю випадків розвитку дисбіозу зареєстровано у пацієнтів із захворюваннями печінки – 9,0% та підшлункової залози – 13,1%. За результатами порівняльного аналізу серед усіх обстежених пацієнтів із різними ураженнями ШКТ найчастіше виявлялись дисбіотичні стани у осіб другої вікової групи – 57,2%.

Усі виділені штами характеризувались високою чутливістю до більшості антибіотиків. Найбільш активним антибіотиком проти всіх досліджуваних штамів *S. aureus* виявився іміпенем, до якого чутливими були всі штами та гатіфлоксацин і рифампіцин, до яких були чутливі 92,1 та 78,9% штамів відповідно. Виділені штами *E. coli* були чутливими до ципрофлоксацину, цефуроксиму, цефотаксиму, цефоперазону, цефепіму, поліміксину та левофлоксацину. Штами *Proteus* spp. найбільшу чутливість проявили до ципрофлоксацину, амікацину, цефотаксиму та цефепіму, а стійкість – до доксіцикліну. Виділені штами *Enterococcus* spp. були чутливими до лінезоліду та ампіциліну, та стійкими – до норфлоксацину, ципрофлоксацину, ко-тримаксозолу та азтреонаму. Усі штами *Clostridium* spp. характеризувались чутливістю до метронідазолу, ванкомицину, амоксициліну/клавуланату. Більше 90% їх мали стійкість до пеніциліну, 58,1% ізолятів – до іміпенему.

Ключові слова: дисбіоз кишечника, умовно-патогенна мікробіота, асоціативна симбіотична мікробіота, вікові категорії, антибіотикочутливість.

RESEARCH OF THE COMPOSITION OF THE INTESTINAL MICROBIOME IN DYSBIOTIC DISORDERS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Lazurenko K. A., Trofymenko I. O., Gavryliuk V. G., Kurahina N. V., Lavrentieva K. V., Sklyar T. V.

Abstract. This research conducted a microbiological study of dysbiotic disorders of the intestinal microbiome in patients of different ages with diseases of some biotopes of the digestive system. The highest frequency of dysbiotic disorders was determined in patients with various pathologies of the intestines and stomach. The lowest number of cases of dysbiosis was registered in patients with liver and pancreas diseases. All isolated strains were characterized by high sensitivity to most antibiotics.

The aim of this research was a microbiological investigation of dysbiotic changes in the intestinal microbiome and antibiotic sensitivity of isolated strains in patients of different ages with diseases of certain biotopes of the digestive system.

Research methods: microbiological, genetic, biometric.

As a result of our investigation among 145 patients of different age categories, dysbiotic changes in the composition of the intestinal microbiota were detected according to the analysis of quantitative and qualitative indicators: a decrease in the titers of the symbiotic microbiota – bacteria of the genus *Lactobacillus* – to 10^0 - 10^4 CFU/ml, *Bifidobacterium* – to 10^3 - 10^4 CFU/ml, *Enterococcus* – to 10^3 - 10^4 CFU/ml, typical *Escherichia* – to 10^3 - 10^5 CFU/ml. These changes were fixed along with the increase in the concentration of opportunistic microbiota: lactose-negative strains of atypical *E. coli* – up to 10^7 - 10^9 CFU/ml and haemolytic strains of atypical *E. coli* – up to 10^6 - 10^8 CFU/ml, *Clostridium* spp. – up to 10^7 - 10^9 CFU/ml, *Staphylococcus* spp. – up to 10^4 - 10^6 CFU/ml, *Proteus* spp. – up to 10^5 - 10^7 CFU/ml and yeast-like fungi *Candida* spp. – up to 10^5 - 10^7 CFU/ml. The most significant deviations in the composition of the intestinal microbiota were recorded in individuals of the second age group (young individuals). Colonization of the gut by microorganisms with pronounced pathogenic potential leads to a weakening of the protective capabilities of the indigenous anaerobic microbiota and contributes to the development of inflammatory processes in the digestive system. The presented data prove the importance of diagnostic measures for establishing the causes and consequences of pathologies of various organ systems in macroorganism.

The highest frequency of dysbiotic disorders was determined in patients with various pathologies of the intestinal tract – 47,6% and the stomach – 35,9% of cases. The lowest number of cases of dysbiosis was recorded in patients with liver – 9% and pancreas diseases – 13,1%. According to the results of the comparative analysis, among all tested patients with various intestinal lesion dysbiotic conditions were most often detected in people of the second age group – 57,2%.

All isolated strains were characterized by high sensitivity to most antibiotics. The most active antibiotic against *S. aureus* was imipenem, to which all strains were sensitive, and gatifloxacin and rifampicin, to which 92,1 and 78,9% of strains were sensitive, respectively. The isolated strains of *E. coli* were sensitive to ciprofloxacin, cefuroxime, cefotaxime, cefoperazone, cefepime, polymyxin and levofloxacin. *Proteus* spp. strains showed the highest sensitivity to ciprofloxacin, amikacin, cefotaxime and cefepime, and resistance to doxycycline. The isolated strains of *Enterococcus* spp. were sensitive to linezolid and ampicillin, and resistant to norfloxacin, ciprofloxacin, co-trimoxazole, and aztreonam. All strains of *Clostridium* spp. were sensitive to metronidazole, vancomycin, and amoxicillin/clavulanate. More than 90% of the strains were resistant to penicillin, and 58,1% of them – to imipenem.

Key words: intestinal dysbiosis, opportunistic microbiota, associative symbiotic microbiota, age categories, antibiotic sensitivity.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Lazurenko K. A.: <https://orcid.org/0009-0000-0996-586X>^{BD}

Trofymenko I. O.: <https://orcid.org/0009-0006-5829-1324>^{BD}

Gavryliuk V. G.: <https://orcid.org/0000-0003-0112-3275>^{AD}

Kurahina N. V.: <https://orcid.org/0000-0001-7184-2836>^{DE}

Lavrentieva K. V.: <https://orcid.org/0000-0002-2711-7968>^{CE}

Sklyar T. V.: <https://orcid.org/0000-0003-0224-2460>^{AF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kurahina Nina Volodymyrivna / Курагіна Ніна Володимирівна

Oles Honchar Dnipro National University / Дніпровський національний університет ім. Олеся Гончара

Address: Ukraine, 49000, Dnipro, 9 Naukova st / Адреса: Україна, 49000, м. Дніпро, вул. Наукова 9

Tel.: +380973638841 / Тел.: +380973638841

E-mail: microviro@ukr.net

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 19.01.2025 / Стаття надійшла 19.01.2025 року

Accepted 29.04.2025 / Стаття прийнята до друку 29.04.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-2-177-401-415

UDC 616-089.843:578.2:616-002-022.7:616.7

¹Poniatovskiy V. A., ¹Shyrobokov V. P., ²Linenko O. M., ²Liutko O. B.

**PROSPECTS FOR THE USE OF AUTOLOGOUS FIBRIN GLUE WITH BACTERIOPHAGES
IN TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS**

¹Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

²SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

v.poniatovskiy@gmail.com

Injectable platelet-rich fibrin glue (i-PRF) is an autologous platelet concentrate with fibrin fibers, widely used in various fields of medicine and recognized as a valuable adjunct for tissue regeneration during surgical procedures. In addition, i-PRF can serve as a vehicle for the local delivery and depot of antibacterial agents. The incorporation of bacteriophages into fibrin glue may offer an additional tool in the fight against antibiotic-resistant microbial strains.

The aim of the study is to assess the biocompatibility and stability of various types of bacteriophages incorporated into polymerized i-PRF, to study the dynamics of their release from fibrin scaffolds, and to determine the infectious activity of desorbed bacteriophages.

A high-concentration bacteriophage cocktail ($\geq 10^{10}$ PFU/mL) containing different types of bacteriophages was prepared using ultrafiltration. The injectable autologous fibrin glue was polymerized in the presence of the prepared phage cocktail, after which fibrin blocks were placed in saline and incubated at 36 ± 1 °C for 7 days to enable bacteriophage desorption. At designated time points, the concentration of desorbed phages in the saline solution was quantified, and their lytic activity was evaluated.