

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"
Індексований у міжнародних наукометричних базах:

Academy (Google Scholar)
Ukrainian Research & Academy Network
(URAN)
Academic Resource Index Research Bib

Index Copernicus International
Scientific Indexing Services
Включений до Ulrichsweb™ Global Serials
Directory

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ
KLINICHNA TA EKSPERIMENTAL'NA PATOLOGIYA
CLINICAL & EXPERIMENTAL PATHOLOGY

На всі статті, опубліковані в журналі «Клінічна та експериментальна патологія»,
встановлюються цифрові ідентифікатори DOI

Т. XXIII, № 4 (90), 2024

**Щоквартальний український
науково-медичний журнал.
Заснований у квітні 2002 року**

**Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.
Ідентифікатор медіа R30-03395
(Витяг з Реєстру суб'єктів у сфері медіа-
ресервистів Національної ради України
з питань телебачення і радіомовлення
від 28.03.2024 № 1037)**

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор
С.С. Ткачук

Заступник головного редактора
О.І. Годованець

Відповідальний секретар
О.С. Хухліна

Секретар Г.М. Лапа

Наукові редактори випуску
Цигикало О.В.
Сорокман Т.В.
Колоскова О.К.

Редакційна рада

Булик Р.Є.
Власик Л.І.
Дейнека С.Є.
Денисенко О.І.
Ілащук Т.О.
Колоскова О.К.
Кошовчук В.М.
Кравченко О.В.
Масікевич Ю.Г.
Олійник І.Ю.
Пашковський В.М.
Полянський І.Ю.
Сидорчук Л.П.
Сорокман Т.В.
Ткачук О.В.
Федів О.І.
Цигикало О.В.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ
Тел./факс: (0372) 553754. E-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua; lapagalina46@gmail.com

Офіційний web-сайт журналу: <http://ser.bsmu.edu.ua>

Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки ім. В.І. Вернадського** для вільного доступу в режимі on-line

Реферати статей публікуються в "Українському реферативному журналі", серія "Медицина"

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

А.В. АБРАМОВ (Запоріжжя, Україна)
І.В. ГЕРУШ (Чернівці, Україна)
Д. КЕРІМОГЛУ (Геттінген, Німеччина)
Й. ДОМОГАЛА-КУЛАВІК (Варшава, Польща)
Ю.М. КОЛЕСНИК (Запоріжжя, Україна)
Д. КРЕЦОЮ (Бухарест, Румунія)
Н. Б. КУЗНЯК (Чернівці, Україна)
М. МАРК (Тімішоара, Румунія)
В.А. МІХНЬОВ (Київ, Україна)
М.Г. ПРОДАНЧУК (Київ, Україна)
О.Г. РЕЗНИКОВ (Київ, Україна)
В.Ф. САГАЧ (Київ, Україна)
І. І. СОКОЛОВА (Харків, Україна)
Г. ТОМАДЗЕ (Тбілісі, Грузія)
М.Д. ТРОНЬКО (Київ, Україна)
Л.-Г. ХАЛІЧ (Ясси, Румунія)
М.Р. ХАРА (Тернопіль, Україна)
В.В. ЧОП'ЯК (Львів, Україна)
І. ЧХАІДЗЕ (Тбілісі, Грузія)
В.О. ШИДЛОВСЬКИЙ (Тернопіль, Україна)
В.О. ШУМАКОВ (Київ, Україна)

EDITORIAL BOARD

Andrii ABRAMOV (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ig.V. GERUSH (Chernivtsi, Ukraine)
Cemil KERIMOGLU (Göttingen, Germany)
Joanna DOMAGALA-KULAWIK (Warsaw, Poland)
Yuri KOLESNIK (Zaporizhzhia, Ukraine)
Dragos CRETOIU (Bucharest, Romania)
Nataliia KUZNIAK (Chernivtsi, Ukraine)
Monica MARC (Timisoara, Romania)
Volodymyr MIKHNEV (Kyiv, Ukraine)
Mykola PRODANCHUK (Kyiv, Ukraine)
Olexandr REZNIKOV (Kyiv, Ukraine)
Vadim SAGACH (Kyiv, Ukraine)
Iryna SOKOLOVA (Kharkiv, Ukraine)
Gia TOMADZE (Tbilisi, Georgia)
Mykola TRONKO (Kyiv, Ukraine)
Liliana-Gabriela HALITCHI (Iasi, Romania)
Maria KHARA (Ternopil, Ukraine)
Valentyna CHOPYAK (Lviv, Ukraine)
Ivane CHKHAIDZE (Tbilisi, Georgia)
Victor SHIDLOVSKYI (Ternopil, Ukraine)
Valentyn SHUMAKOV (Kyiv, Ukraine)

**Наказом Міністерства освіти і науки України від 11.07.2019 р., № 975
журнал «Клінічна та експериментальна патологія» включено до переліку
наукових фахових видань України, категорія Б**

*Рекомендовано до друку та поширення через Інтернет рішенням Вченої ради
Буковинського державного медичного університету (протокол № 5 від 19.12.2024 р.)*

Матеріали друкуються українською
та англійською мовами

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає
за собою право редагування

Передрук можливий за письмової згоди
редколегії

Комп'ютерний набір і верстка – О.Ю. Воронцова

Наукове редагування – редакції

Редагування англійського тексту – Г.М. Лапи

Коректор – І.В. Зінченко

Група технічно-інформаційного забезпечення:
І.Б. Горбатюк, Л.І. Сидорчук, В.Д. Сорохан

ISSN 1727-4338

DOI 10.24061/1727-4338.XXIII.4.90.2024

© "Клінічна та експериментальна патологія"
(Клін. та експерим. патол.), 2024

© Clinical and experimental pathology
(Clin. and experim. pathol.), 2024

Founded in 2002

Publishing four issues a year

© Буковинський державний медичний університет, 2024 р.

МІКРОБІОМ ТОВСТОЇ КИШКИ ЗА ПОМІРНОГО ТА ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19

М. О. Соколенко, Л. П. Сидорчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
COVID-19, біотоп товстої кишки, бифідобактерії, лактобактерії, ентеробактерії, дисбіоз.

Клінічна та експериментальна патологія 2024. Т.23, №4 (90). С. 80-86.

DOI 10.24061/1727-4338.XXIII.4.90.2024.11

E-mail:
sokolenko_maks@ukr.net

Мета роботи – дослідити мікробіом товстої кишки людини за помірною та тяжкою перебігу COVID-19.

Матеріал і методи. Мікробіологічне (бактеріологічне та мікологічне) дослідження клінічного матеріалу (випорожнення) провели у 20 хворих на ковід-асоційовану позалікарняну пневмонію помірною та у 24 хворих – тяжкою перебігу. Серед учасників дослідження з помірним перебігом COVID-19 було 60 % (12) жінок та 40 % (8) чоловіків, із тяжким перебігом – 50 % (12) жінок та 50 % (12) чоловіків. Середній вік учасників дослідження з помірним перебігом становив 48,70±9,32 року (від 32 до 63 років), із тяжким перебігом – 52,58±7,30. Клінічний матеріал (остання порція свіжих фекалій) забирали стерильним шпателем та поміщали у стерильні аптечні флакони. Виділення та ідентифікацію ізольованих чистих культур проводили за загальноприйнятими методиками.

Результати. Встановлено, що за кількісним домінуванням таксони мікробіоти товстої кишки хворих на COVID-19 із помірним перебігом розміщуються у такому напрямку: найвищий рівень домінування встановлений у звичайних *E. coli* (129,06 у.о.), нижчі рівні у таких таксонів: *Bifidobacterium* (нижче на 19,34 %) > бактерії роду *Lactobacillus* (на 75,97 %) > бактерії роду *Staphylococcus* (у 2,07 раза) > *E. coli Lac* (у 2,26 раза) роду *Candida* (у 2,54 раза) > *E. coli* зміненими властивостями (у 2,67 раза) > бактерії роду *Proteus*, *Enterobacter*, *Acinobacter* (у 7,04 раза) > *Klebsiella*, *Citrobacter* (у 7,62 раза).

За тяжкою перебігу COVID-19, порівняно з показниками хворих із помірним перебігом, не змінюється популяційний рівень умовно патогенних ентеробактерій роду *Enterobacter* та *Citrobacter*, проте на 20,67 % знижується популяційний рівень бактерії роду *Bifidobacterium*, на 5,69 % – *Lactobacillus*, на 1,44 % – *Escherichia coli* (із типовими властивостями), на 3,37 % – *Escherichia coli* зі зміненими властивостями, на 2,85 % – *E.coli Lac*, на 2,69 % – ентеробактерії родів *Proteus*, на 5,50 % – *Klebsiella*, на 18,18 % – *Acinobacter* та на 10 % – бактерії роду *Staphylococcus*.

Висновки. Тяжкий та помірної тяжкості (меншою мірою) перебіг COVID-19 супроводжується підвищенням популяційного рівня умовно патогенних ентеробактерій. Ступінь змін показників мікробіоти товстої кишки (від таксономічного складу, популяційного рівня до мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіом» симбіотичної мікробіоти) відповідає тяжкості клінічного перебігу (помірний та тяжкий) COVID-19.

Key words:
COVID-19, colon biotope, bifidobacteria, lactobacilli, enterobacteria, dysbiosis.

Clinical and experimental pathology 2024. Vol.23, № 4 (90). P. 80-86.

COLON MICROBIOME IN MODERATE AND SEVERE COVID-19 DISEASE

M. O. Sokolenko, L. P. Sydorчук
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Objective of the study – to investigate and analyze the human colonic microbiome in moderate and severe COVID-19.

Material and methods. Microbiological (bacteriological and mycological) examination of clinical material (stool) was performed in 20 patients with moderate and 24 patients with severe community-acquired pneumonia. Among the study participants with moderate COVID-19, there were 60 % (12) women and 40 % (8) men, and 50 % (12) women and 50 % (12) men with severe COVID-19. The average age of the study participants with moderate COVID-19 was 48.70±9.32 years (32 to 63 years), and with severe COVID-19-52.58±7.30 years. Clinical material (the last portion of fresh feces) was collected with a sterile spatula and placed in sterile pharmacy vials. Isolation and identification of isolated pure cultures were performed according to generally accepted methods.

Results. It has been found that the quantitative dominance of the taxa of the colon microbiota of patients with moderate COVID-19 is as follows: the highest level of dominance was found in common *E. coli* (129.06 cfu), lower levels in the following taxa: *Bifidobacterium* (19.34 % lower) > bacteria of the genus *Lactobacillus* (75.97 %) > bacteria of the genus *Staphylococcus* (2.07 times) > *E. coli Lac* (2.26 times) of the genus *Candida* (2.54 times) > *E. coli* with altered properties (2.67 times) > bacteria of the genera *Proteus*, *Enterobacter*, *Asinobacter* (7.04 times) > *Klebsiella*, *Citrobacter* (7.62 times).

In severe COVID-19 compared with patients with moderate COVID-19, the population level of conditionally pathogenic enterobacteria of the genera Enterobacter and Citrobacter does not change, but the population level of bacteria of the genus Bifidobacterium decreases 20.67 %, Lactobacillus – 5.69 %, Escherichia coli (with typical properties) – 1.44 %, Escherichia coli with altered properties – 3.37 %, E. coli Lac – 2.85 %, enterobacteria of the genera Proteus – 2.69 %, Klebsiella – 5.50 %, Asinobacter – 18.18 % and bacteria of the genus Staphylococcus – 10 %.

Conclusions. *The severe course of COVID-19 and, to a lesser extent, the moderate course is accompanied by an increase in the population level of opportunistic enterobacteria, the type of COVID-19 course (moderate and severe) corresponds to changes in the indicators of the colon microbiota – from the taxonomic composition, population level to microecological indicators of the macroorganism-microbiome ecosystem of the symbiotic colon microbiota.*

Вступ

Мікробіота кишківника виконує багато важливих функцій в організмі людини: гідроліз неперетравлених вуглеводів та білків, перетравлення і всмоктування поживних речовин, біосинтез вітамінів, індукція імунної відповіді хазяїна та ін. [1-2]. Глобальна пандемія коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19) спричинена тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2) становить серйозну загрозу для громадського здоров'я та світової економіки [3]. Пацієнти з COVID-19 мають симптоми респіраторної інфекції, включаючи лихоманку, слабкість, кашель та задишку. Крім того, у значної частини пацієнтів із COVID-19 також спостерігаються шлунково-кишкові прояви, зокрема діарея, нудота, блювання та біль у животі [4]. Дані різноманітних клінічних досліджень засвідчують про те, що у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 порушується гомеостаз респіраторної та шлунково-кишкової мікробіоти. SARS-CoV-2 може сприяти виникненню у пацієнтів вторинних інфекцій респіраторного та шлунково-кишкового тракту. Саме вони є причиною більшої частини ускладнень та смертності, пов'язаної з COVID-19 [5].

Встановлено, що пацієнти з симптомами стосовно шлунково-кишкового тракту мають тяжчий перебіг коронавірусної хвороби. Роль шлунково-кишкового тракту у модулюванні тяжкості перебігу COVID-19 набуває все більшого визнання. SARS-CoV-2 може перешкоджати всмоктуванню поживних речовин шляхом зв'язування з рецепторами ангіотензин-перетворюючого ферменту 2 (АПФ 2), що призводить до симптомів, подібних до гастроентериту, і зумовлює дисбаланс кишкового мікробного гомеостазу [6]. Хронічні системні запальні стани низького ступеня, а саме похилий вік, цукровий діабет, гіпертонія та ожиріння, асоціюються зі зниженням бактеріального різноманіття кишечника та порушенням кишкового бар'єра з підвищеною проникністю, що призводить до тяжкого перебігу інфекції SARS-CoV-2 [7]. Розуміння механізмів, за допомогою яких мікробіом кишечника та дисбактеріоз можуть впливати на передачу вірусу та прогресування захворювання при COVID-19, може допомогти сформувати ефективну терапію та, можливо, зменшити руйнівні наслідки цієї пандемії [8].

Мета роботи

Дослідити мікробіом товстої кишки людини за помірною та тяжкою перебігу COVID-19.

Матеріал та методи дослідження

Мікробіологічне (бактеріологічне та мікологічне) дослідження клінічного матеріалу (випорожнення) провели у 20 хворих на ковід-асоційовану позалікарняну пневмонію за помірною та 24 хворих за тяжкою перебігу, які були госпіталізовані до інфекційного відділення Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Уманська центральна міська лікарня», упродовж 2021-2023 рр. Серед учасників дослідження з помірною перебігом COVID-19 було 60 % (12) жінок та 40 % (8) чоловіків, з тяжкою перебігом – 50 % (12) жінок та 50 % (12) чоловіків. Середній вік учасників дослідження з помірною перебігом становив – 48,70±9,32 року (від 32 до 63 років), з тяжкою перебігом – 52,58±7,30. Встановлення діагнозу COVID-19, лабораторне обстеження та лікування із урахуванням тяжкості перебігу здійснювали відповідно до рекомендацій CDC, ВООЗ, світових стандартів із діагностики, лікування та профілактики COVID-19 [9], діючого національного Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (наказ МОЗ України від 02.04.2020 року № 762 в редакції від 20.09.2021 року № 1979) зі змінами і доповненнями (наказ МОЗ України від 17.05.2023 № 913) [10], Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» (наказ МОЗ України від 28.03.2020 року № 722 у редакції від 17.09.2020 року № 2122) [11]. Критерієм включення у дослідження був підтверджений лабораторно (за допомогою полімеразної ланцюгової реакції) діагноз: ковід-асоційована позалікарняна пневмонія середнього та тяжкого ступеня тяжкості перебігу.

Мікробіом товстої кишки вивчали у наважці свіжих випорожнень (не більше 2 годин) хворих на COVID-19, забір фекалій виконували стерильним шпателем у стерильні аптечні флакони. Виділення та ідентифікацію ізолюваних чистих культур проводили за методиками, описаним в монографії для бактеріологічних досліджень [12]. Для розкриття механізмів колонізації товстої кишки мікробами використаний екологічний метод, що дав змогу здійснити характеристику співіснування представників екосистеми «макроорганізм-мікробіом» і прослідкувати спрямованість змін мікроекології товстої кишки за дестабілізації мікробіома. Типологію доміант визначали за індексом постійності [13]. Для характеристики різноманіття мікробіома товстої кишки враховували

індекси видового багатства Маргалефа та видового різноманіття Уїттекера, які характеризують просторово-харчові ресурси та умови існування асоційованої мікробіоти, а рівень домінування таксонів у мікробіомі встановлювали за популяційним рівнем, коефіцієнтом домінування та індексами домінування Сімпсона, Бергера-Паркера [14].

Електронну базу даних створювали в програмі Excel® 2016 (Microsoft). Статистичний аналіз проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2016™ та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок при розподілі масивів наближеному до нормального розраховували за t-критерієм Student, за нерівномірного

розподілу – за критерієм U Wilcoxon-Mann-Whitney. Відмінності вважали достовірними за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження таксономічного складу та якісних мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіом» мікробіоти товстої кишки у хворих на коронавірусну інфекцію за помірною перебігу наведені у табл. 1.

Для комплексного аналізу стану мікробіоти товстої кишки хворих на COVID-19 з помірним перебігом дослідили популяційний рівень та кількісні показники екосистеми «макроорганізм-мікробіом». Отримані результати наведені у табл. 2.

Таблиця 1

Таксономічний склад та якісні мікроекологічні показники екосистеми «макроорганізм-мікробіом» мікробіоти товстої кишки хворих на коронавірусну інфекцію за помірною перебігу (n=20)

Таксони мікробіоти	Показники	Ізольовано штамів	Індекс постійності (%)	Частота вияву	Індекс видового			
					Багатства Маргалефа	Різноманіття Уїттекера	Домінування	
							Сімпсона	Бергера-Паркера
А. Облігатні анаеробні баактерії								
Bifidobacterium spp.		10	100,00	0,13	0,12	1,41	0,120	0,132
Lactobacillus spp.		10	100,00	0,13	0,12	1,41	0,120	0,132
В. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми								
Escherichia coli		10	100,00	0,13	0,12	1,41	0,120	0,132
E.coli (із зміненими властивостями)		8	80,00	0,11	0,09	1,13	0,093	0,105
E.coli Lac ⁻		8	80,00	0,11	0,09	1,13	0,093	0,105
Proteus spp.		2	20,00	0,03	0,01	0,28	0,013	0,026
Klebsiella spp.		2	20,00	0,03	0,01	0,28	0,013	0,026
Enterobacter spp.		2	20,00	0,03	0,01	0,28	0,013	0,026
Citrobacter spp.		2	20,00	0,03	0,01	0,28	0,013	0,026
Acinobacter spp.		2	20,00	0,03	0,01	0,28	0,013	0,026
Staphylococcus spp.		10	100,00	0,13	0,12	1,41	0,120	0,132
Дріжджоподібні гриби роду Candida spp.		10	100,00	0,13	0,12	1,41	0,120	0,132

Таблиця 2

Популяційний рівень та кількісні мікроекологічні показники екосистеми «макроорганізм-мікробіом» мікробіоти товстої кишки хворих на коронавірусну інфекцію за помірною перебігу (n=20)

Таксони мікробіоти	Показники	Популяційний рівень в Lg KYO/г M±m	Коефіцієнти:		Роль у системі Quorum sensing
			Кількісного домінування	Значущості	
А. Облігатні анаеробні бактерії					
Bifidobacterium spp.		7,70±0,48	108,60	0,14	117,07
Lactobacillus spp.		5,20±0,92	73,34	0,10	38,14
В. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми					
Escherichia coli		915±1,40	129,06	0,17	200,75
E.coli (із зміненими властивостями)		4,29±1,54	48,41	0,07	14,54
E.coli Lac ⁻		5,06±1,88	57,09	0,08	23,11
Proteus spp.		6,50±0,71	18,34	0,03	3,58
Klebsiella spp.		6,00±1,41	16,93	0,03	3,05
Enterobacter spp.		6,50±0,71	18,34	0,03	3,58
Citrobacter spp.		6,00±1,41	16,93	0,03	3,05
Acinobacter spp.		6,50±0,71	18,34	0,03	3,58
Staphylococcus spp.		4,40±0,70	62,42	0,08	21,97
Дріжджоподібні гриби роду Candida spp.		3,60±1,07	50,78	0,07	12,80

За індексом постійності, частотою вияву, індексом видового багатства Маргалефа, видового різноманіття Уїттекера та за індексом видового домінування

Сімпсона та Бергера-Паркера індогенну (головну) мікробіоту товстої кишки хворих на COVID-19 за помірною перебігу представляють облігатні

анаеробні – найважливіші у товстокишковому мікробіомі з мультифункціональною роллю бактерії роду *Bifidobacteria* та *Lactobacillus*. Мікробіота представлена також *E.coli*, бактеріями роду *Staphylococcus* та дріжджоподібними грибами роду *Candida*. За помірного перебігу COVID-19 до ендогенної мікробіоти, наведеної вище, приєднується умовно патогенні бактерії роду *Escherichia* (*E.coli* зі зміненими властивостями, *E.coli Lac*), що сприяє підвищенню негативного впливу на клінічну маніфестацію та рівні порушень мікробіоти товстої кишки, наслідки впливу їх на клінічну маніфестацію. Отже, головна мікробіота товстої кишки хворих на COVID-19 з помірним перебігом представлена бактеріями роду *Bifidobacteria* та *Lactobacillus*, *E.coli*, *E.coli* із зміненими властивостями, *E.coli Lac*, а також умовно патогенними бактеріями роду *Staphylococcus* і дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Додаткових таксонів не виявлено, а випадкова мікробіота, яка контамінувала і колонізувала товсту кишку, представлена в однаковому індексі постійності, частоті вияву, індексів видового багатства Маргалєфа, видового різноманіття Уїттекера та індексами видової домінування Сімпсона і Бергера-Паркера, ентеробактеріями роду *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Acinobacter*. Масивна колонізація товстої кишки хворих на COVID-19 ентеробактеріями, які продукують коліцини та інші продукти метаболізму, інгібують ріст та розмноження найважливіших у товстокишковому складі бактерій з мультифункціональною роллю у біотопі бактерії роду *Bifidobacterium* та особливо бактерії роду *Lactobacillus*, а також понижують

популяційний рівень бактерій роду *Staphylococcus* та дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Зміни популяційного рівня кожного компоненту мікробіоти товстої кишки хворих на коронавірусну інфекцію демонструють зміни коефіцієнтів кількісного домінування. За кількісним домінуванням таксони розміщуються у такому напрямку: найвищий рівень домінування встановлений у звичайних *E.coli* (129,06 у.о.), нижчі рівні у таких таксонів: *Bifidobacterium* (нижче на 19,34 %) > бактерії роду *Lactobacillus* (на 75,97 %) > бактерії роду *Staphylococcus* (у 2,07 рази) > *E.coli Lac* (у 2,26 рази) > *Candida* (у 2,54 рази) > *E.coli* зміненими властивостями (у 2,67 рази) > бактерії роду *Proteus*, *Enterobacter*, *Acinobacter* (у 7,04 рази) > *Klebsiella*, *Citrobacter* (у 7,62 разів).

Асоціативний мікробіом, представлений багатьма таксонами у наших дослідженнях таксономічного складу й популяційного рівня провідних компонентів мікробіому демонструє різноманітність встановлених показників. Основними мікроорганізмами, у яких значно (у 2-5 разів) зростає роль у саморегуляції мікробіому товстої кишки хворих на COVID-19 з помірним перебігом, є ентеробактерії з провідним таксоном є *E.coli*.

Отже, зміна таксономічного складу, популяційного рівня та мікроекологічних показників мікробіому товстої кишки у хворих на COVID-19 за помірного перебігу сприяють погіршенню клінічної маніфестації. Результати дослідження таксономічного складу та якісних мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіом» мікробіоти товстої кишки у хворих на COVID-19 за тяжкого перебігу наведені у табл. 3.

Таблиця 3

Таксономічний склад та якісні мікроекологічні показники екосистеми «макроорганізм-мікробіом» мікробіоти товстої кишки хворих на коронавірусну інфекцію за тяжкого перебігу (n=24)

Таксони мікробіоти	Показники	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового:			
					Багатства Маргалєфа	Різноманіття Уїттекера	Домінування	
							Сімпсона	Бергера-Паркера
А. Облігатні анаеробні бактерії								
<i>Bifidobacterium</i> spp.		12	100,00	0,13	0,12	2,07	0,122	0,132
<i>Lactobacillus</i> spp.		12	100,00	0,13	0,12	2,07	0,122	0,132
В. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми								
<i>Escherichia coli</i>		12	100,00	0,13	0,12	2,07	0,122	0,132
<i>E.coli</i> (із зміненими властивостями)		9	75,00	0,10	0,09	1,55	0,100	0,099
<i>E.coli Lac</i> ⁻		10	83,33	0,11	0,10	1,72	0,111	0,110
<i>Proteus</i> spp.		3	25,00	0,03	0,02	0,52	0,033	0,033
<i>Klebsiella</i> spp.		3	25,00	0,03	0,02	0,52	0,033	0,033
<i>Enterobacter</i> spp.		2	16,67	0,02	0,01	0,34	0,033	0,022
<i>Citrobacter</i> spp.		2	16,67	0,02	0,01	0,34	0,022	0,022
<i>Acinobacter</i> spp.		2	16,67	0,02	0,01	0,34	0,022	0,022
<i>Staphylococcus</i> spp.		12	100,00	0,13	0,12	2,07	0,122	0,132
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i> spp.		12	100,00	0,13	0,12	2,07	0,122	0,132

За тяжкого перебігу коронавірусної інфекції структура таксономічного складу мікробіому товстої кишки хворих принципово зберігається, як й у хворих з помірним перебігом. Головна мікробіота, як й у хворих на COVID-19 з помірним перебігом, Клінічна та експериментальна патологія. 2024. Т.23, № 4 (90)

представлена облігатними анаеробними бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і факультативними анаеробними та аеробними ентеробактеріями *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, дріжджоподібних грибів роду *Candida* та умовно патогенними ентеробактеріями

(*E.coli* із зміненими властивостями, *E.coli Lac*⁻); додаткова – умовно патогенними ентеробактеріями (ентеробактерії роду *Proteus* і *Klebsiella*). Энтеробактерії родів *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Acinobacter*, як і у хворих з помірним перебігом, є випадковою мікробіотою.

Для визначення ролі кожного таксону у мікробіомі товстої кишки хворих на COVID-19 за тяжкого перебігу досліджено популяційний рівень та кількісні показники екосистеми «організм хворого-мікробіом» (табл. 4).

Таблиця 4

Популяційний рівень та кількісні мікроекологічні показники екосистеми «макроорганізм-мікробіом» мікробіоти товстої кишки хворих на коронавірусну інфекцію за тяжкого перебігу (n=24)

Таксони мікробіоти	Показники	Популяційний рівень в Lg KYO/г M±m	Коефіцієнти		Роль у системі Quorum sensing
			Кількісного домінування	Значущості	
А. Облігатні анаеробні бактерії					
<i>Bifidobacterium</i> spp.		7,50±0,80	129,00	0,17	164,48
<i>Lactobacillus</i> spp		4,92±0,90	84,68	0,11	45,83
В. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми					
<i>Escherichia coli</i>		9,02±0,85	155,25	0,20	280,07
<i>E.coli</i> (із зміненими властивостями)		4,15±0,84	53,57	0,07	15,56
<i>E.coli Lac</i> ⁻		4,42±1,02	70,56	0,09	31,24
<i>Proteus</i> spp.		6,33±1,54	27,24	0,03	5,17
<i>Klebsiella</i> spp.		6,33±1,53	27,24	0,03	5,17
<i>Enterobacter</i> spp.		6,50±0,71	18,65	0,02	2,42
<i>Citrobacter</i> spp.		6,00±1,41	17,22	0,02	2,07
<i>Acinobacter</i> spp.		5,50±0,71	15,78	0,02	1,74
<i>Staphylococcus</i> spp.		4,00±0,58	68,85	0,09	24,79
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i> spp.		4,50±0,67	77,45	0,10	34,85

Одержані та наведені у таблиці 4 результати дослідження популяційного рівня та мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіота» мікробіоти товстої кишки хворих на COVID-19 з тяжким перебігом засвідчують про підвищення на 25 % популяційного рівня дріжджоподібних грибів роду *Candida* порівняно з хворими з помірним типом перебігу. Не змінюється популяційний рівень в умовно патогенних ентеробактерій роду *Enterobacter* та *Citrobacter*. За тяжкого перебігу COVID-19 на 20,67 % понижується популяційний рівень бактерій роду *Bifidobacterium*, на 5,69 % – *Lactobacillus*, на 1,44 % – *Escherichia coli* (із типовими властивостями), на 3,37 % – *Escherichia coli* зі зміненими властивостями, на 2,85 % – *E.coli Lac*⁻, на 2,69 % – ентеробактерії родів *Proteus*, на 5,50 % – *Klebsiella*, на 18,18 % – *Acinobacter* та на 10 % – бактерії роду *Staphylococcus*. На нашу думку, такі зміни популяційного рівня мікробіоти у хворих на COVID-19 з тяжким перебігом, обумовлені використанням антибіотиків широкого спектру з метою профілактики бактеріальних ускладнень, одержуючи поглиблення дисбіозу кишечника.

За рівнем коефіцієнта кількісного домінування та коефіцієнта значущості домінує положення у мікробіоті мають *Escherichia coli* – коефіцієнт кількісного клінічного домінування 155,25 у.о. і коефіцієнт значущості – 0,20 у.о. Зниження цих позицій фіксується так:

– бактерії роду *Bifidobacterium* – коефіцієнт кількісного домінування нижчий на 20,35 %, коефіцієнт значущості – на 17,65 %;

– бактерії роду *Lactobacillus* – на 83,34 % і на 81,82 % відповідно;

– *E.coli Lac*⁻ – у 20,20 разів та – у 20,29 разів відповідно;

– дріжджоподібні гриби роду *Candida* відповідно – у 2,00 рази.

Поступове зниження формується так: бактерії роду *Staphylococcus* > *Escherichia coli* зі зміненими властивостями > бактерії роду *Proteus* = *Klebsiella* > *Enterobacter* > *Citrobacter* > *Acinobacter*.

Провідним таксоном у системі «Quorum Sensing», що бере участь у саморегуляції кількісного складу мікробіоти товстої кишки у хворих на COVID-19 з тяжким перебігом, є *Escherichia coli*. Інші за показниками є бактерії роду *Bifidobacterium* (цей показник нижче провідного на 70,28 %), бактерії роду *Lactobacillus* (нижче у 6,11 разів), дріжджоподібні гриби роду *Candida* (нижче у 8,04 разів), *Escherichia coli Lac*⁻ (у 8,96 разів), *Staphylococcus* (у 11,30 разів). Одержані та наведені результати дослідження таксономічного складу, популяційного рівня та мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіом» симбіотичної мікробіоти товстої кишки у хворих на COVID-19 з тяжким перебігом встановлений дефіцит найважливіших у складі товстокишкового мікробіому анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium* – на 7,47 %, *Lactobacillus* – на 56,30 %. Для оздоровлення мікробіому хворих на COVID-19 з тяжким типом перебігу хворих слід рекомендувати пребіотики, що стимулюють ріст і розмноження, насамперед, бактерій роду *Lactobacillus*, а також у поєднанні з бактеріями роду *Bifidobacterium* та біфідовмісними пробіотики і пробіотики із вмістом *Lactobacillus*.

Висновки

1. Розвиток та перебіг коронавірусної інфекції негативно впливає як на таксономічний склад (контамінація та колонізація біотопу), так і на популяційний рівень (пониження популяційного клінічного та експериментальна патологія. 2024. Т.23, № 4 (90)

рівня) фізіологічно значимих біфідобактерій та лактобактерій для організму людини та їх виняткову функцію у функціонуванні мікробної екосистеми.

2. Тяжкий перебіг COVID-19 та дещо менше, помірний супроводжується підвищенням популяційного рівня умовно патогенних ентеробактерій (*Escherichia coli* із зміненими властивостями, *E.coli Lac⁻*, бактерії роду *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella* та ін.), бактерій роду *Staphylococcus* та дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

3. Зниження кількості у біотопі товстої кишки бактерій роду *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* у пацієнтів із COVID-19 сприяє контамінації біотопу умовно патогенними ентеробактеріями роду *Proteus*, *E.coli Lac⁻*, *E. coli* зі зміненими властивостями, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Acinobacter*, популяційний рівень яких досягає помірних значень, за яких можливий розвиток інфекційно-запальних процесів. Ступінь змін показників мікробіоти товстої кишки (від таксономічного складу, популяційного рівня до мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіом» симбіотичної мікробіоти) відповідає тяжкості клінічного перебігу (помірний та тяжкий) COVID-19.

Перспективи подальших досліджень

Наступні дослідження, які включатимуть більш розширений спектр досліджуваної мікрофлори кишківника та більшу кількість пацієнтів з COVID-19, допоможуть визначити ефективні методи діагностики, лікування та прогнозування коронавірусної хвороби, враховуючи стан кишкової мікробіоти.

Список літератури

1. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 07];13:999001. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9549250/pdf/fmicb-13-999001.pdf> doi: 10.3389/fmicb.2022.999001
2. Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis*. 2022;13(4):1106-26. doi: 10.14336/ad.2022.0104
3. Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 09];56(2):106054. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7286265/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106054
4. Çalica Utku A, Budak G, Karabay O, Güçlü E, Okan HD, Vatan A. Main symptoms in patients presenting in the COVID-19 period. *Scott Med J*. 2020;65(4):127-32. doi: 10.1177/0036933020949253
5. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-55. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
6. Rahban M, Stanek A, Hooshmand A, Khamineh Y, Ahi S, Kazim SN, et al. Infection of Human Cells by SARS-CoV-2 and Molecular Overview of Gastrointestinal, Neurological, and Hepatic Problems in COVID-19 Patients. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 07];10(21):4802. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8584649/pdf/jcm-10-04802.pdf> doi: 10.3390/jcm10214802

7. Magalhães NS, Savino W, Silva PMR, Martins MA, Carvalho VF. Gut Microbiota Dysbiosis Is a Crucial Player for the Poor Outcomes for COVID-19 in Elderly, Diabetic and Hypertensive Patients. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 09];8:644751. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8385716/pdf/fmed-08-644751.pdf> doi: 10.3389/fmed.2021.644751
8. Clerbaux LA, Filipovska J, Muñoz A, Petrillo M, Coecke S, Amorim MJ, et al. Mechanisms Leading to Gut Dysbiosis in COVID-19: Current Evidence and Uncertainties Based on Adverse Outcome Pathways. *J Clin Med* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 07];11(18):5400. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9505288/pdf/jcm-11-05400.pdf> doi: 10.3390/jcm11185400
9. Center for Disease Control and Prevention. Prevention Actions to Use at All COVID-19 Community Levels [Internet]. Atlanta, Georgia: Center for Disease Control and Prevention; 2023[cited 2024 Dec 07]. Available from: https://archive.cdc.gov/www_cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html
10. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.03.2020 № 722. Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.05.2023 № 913 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2023[цитовано Гру 07]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0913282-23#n2>
11. Міністерство охорони здоров'я України. Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19). Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.03.2020 № 722 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2020[цитовано Гру 07]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0722282-20#Text>
12. Ширококов ВП, Янковський ДС, Димент ГС. Мікробна екологія людини з кольоровим атласом. Київ; 2009. 312 с.
13. Duan M, Han Z, Huang N. Changes of intestinal microflora in neonatal necrotizing enterocolitis: a single-center study. *J Int Med Res* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 09];48(9):300060520957804. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7520936/pdf/10.1177_0300060520957804.pdf doi: 10.1177/0300060520957804
14. Kumar P, Dobriyal M, Kale A, Pandey AK, Tomar RS, Thounaojam E. Calculating forest species diversity with information-theory based indices using sentinel-2A sensor's of Mahavir Swami Wildlife Sanctuary. *PLoS One* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 09];17(5): e0268018. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9116646/pdf/pone.0268018.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0268018

References

1. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 07];13:999001. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9549250/pdf/fmicb-13-999001.pdf> doi: 10.3389/fmicb.2022.999001
2. Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis*. 2022;13(4):1106-26. doi: 10.14336/ad.2022.0104
3. Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 09];56(2):106054. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7286265/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106054

4. Çalica Utku A, Budak G, Karabay O, Güçlü E, Okan HD, Vatan A. Main symptoms in patients presenting in the COVID-19 period. *Scott Med J*. 2020;65(4):127-32. doi: 10.1177/0036933020949253
5. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-55. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
6. Rahban M, Stanek A, Hooshmand A, Khamineh Y, Ahi S, Kazim SN, et al. Infection of Human Cells by SARS-CoV-2 and Molecular Overview of Gastrointestinal, Neurological, and Hepatic Problems in COVID-19 Patients. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 07];10(21):4802. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8584649/pdf/jcm-10-04802.pdf> doi: 10.3390/jcm10214802
7. Magalhães NS, Savino W, Silva PMR, Martins MA, Carvalho VF. Gut Microbiota Dysbiosis Is a Crucial Player for the Poor Outcomes for COVID-19 in Elderly, Diabetic and Hypertensive Patients. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 09];8:644751. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8385716/pdf/fmed-08-644751.pdf> doi: 10.3389/fmed.2021.644751
8. Clerbaux LA, Fillipovska J, Muñoz A, Petrillo M, Coecke S, Amorim MJ, et al. Mechanisms Leading to Gut Dysbiosis in COVID-19: Current Evidence and Uncertainties Based on Adverse Outcome Pathways. *J Clin Med* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 07];11(18):5400. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9505288/pdf/jcm-11-05400.pdf> doi: 10.3390/jcm11185400
9. Center for Disease Control and Prevention. Prevention Actions to Use at All COVID-19 Community Levels [Internet]. Atlanta, Georgia: Center for Disease Control and Prevention; 2023[cited 2024 Dec 07]. Available from: https://archive.cdc.gov/www_cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html
10. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Pro zatverdzhennia protokolu «Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)» [On approval of the protocol «Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)»]. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 28.03.2020 № 722. Iz zminamy, vnesenymy zghidno z Nakazom Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 15.05.2023 № 913* [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2023[tsytovano Hru 07]. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0913282-23#n2> (in Ukrainian).
11. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Orhanizatsiia nadannia medychnoi dopomohy khvorym na koronavirusnu khvorobu (COVID-19) [Organization of medical care for patients with coronavirus disease (COVID-19)]. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 28.03.2020 № 722* [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2020[tsytovano Hru 07]. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0722282-20#Text> (in Ukrainian).
12. Shyrobokov VP, Yankovs'kyi DS, Dyment HS. Mikrobna ekolohiia liudyny z kol'orovym atlasom [Human Microbial Ecology with Color Atlas]. Kyiv; 2009. 312 p. (in Ukrainian).
13. Duan M, Han Z, Huang N. Changes of intestinal microflora in neonatal necrotizing enterocolitis: a single-center study. *J Int Med Res* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 09];48(9):300060520957804. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7520936/pdf/10.1177_0300060520957804.pdf doi: 10.1177/0300060520957804
14. Kumar P, Dobriyal M, Kale A, Pandey AK, Tomar RS, Thounaojam E. Calculating forest species diversity with information-theory based indices using sentinel-2A sensor's of Mahavir Swami Wildlife Sanctuary. *PLoS One* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 09];17(5):e0268018. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9116646/pdf/pone.0268018.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0268018

Відомості про авторів:

Соколенко М. О. – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: sokolenco_maks@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7150-7146>

Сидорчук Л. П. – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: lsydorchuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>

Information about authors:

Sokolenco M. O. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: sokolenco_maks@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7150-7146>

Sydorchuk L. P. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: lsydorchuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>

Стаття надійшла до редакції 17.11.2024

© М. О. Соколенко, Л. П. Сидорчук

