

Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner. Gut. 2012, 61, 646–664. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084

16. Lavie, L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia-revisited-the bad ugly and good: implications to the heart and brain. Sleep Med Rev. 2015, 20, 27-45. doi: 10.1016/j.smrv.2014.07.003

УДК 616.34-002:616.9
ГРНТИ 76.29.50

Moroz Larysa Vasylivna

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Department of Infectious Diseases with a course of Epidemiology
National Pirogov Memorial Medical University,
Vinnytsia, Ukraine*

Shostatska Maria Olexandrivna

*graduate student of the Department of Infectious Diseases
with a course of Epidemiology
National Pirogov Memorial Medical University,
Vinnytsia, Ukraine*

COMORBID CONDITIONS IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL INFECTION CAUSED BY REPRESENTATIVES OF CONDITIONALLY PATHOGENIC FLORA AND THEIR ROLE IN THE DETECTION OF THE ETIOLOGY OF THE DISEASE

Мороз Лариса Василівна

*доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова,
Вінниця, Україна*

Шостацька Марія Олександрівна

*аспірантка кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова,
Вінниця, Україна*

КОМОРБІДНІ СТАНИ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ З ГОСТРОЮ КИШКОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ СПРИЧИНЕНОЮ ПРЕДСТАВНИКАМИ УМОВНО-ПАТОГЕННИМИ ФЛОРИ ТА ЇХ РІЛЬ У ПРОГНОЗУВАННІ ЕТІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Summary. 46 elderly patients with acute intestinal infection caused by conditionally pathogenic microorganisms were examined. The first group included 26 (56.52%) examined with acute intestinal infection due to Enterobacteriaceae, the second - 6 (13.04%) with acute intestinal infection caused by Pseudomonadaceae, to the third group - 14 (30.44%) patients with Staphylococcus aureus-associated inflammatory process. A burdened comorbid background was observed in 42 (91.30%). The higher risk of acute intestinal infection caused by Pseudomonadaceae was recorded in the presence of transient disorders of cerebral circulation and myocardial infarction. Higher chances of acute intestinal infection due to Enterobacteriaceae have been proven in the presence of heart failure, peripheral vascular damage and diabetes without limb damage. The factors of formation of Staphylococcus aureus-associated acute intestinal infection are acute disorders of cerebral circulation with minimal symptoms, presence of dementia, bronchial asthma, chronic nonspecific lung diseases, peptic ulcer and/or duodenum. Therefore, the ability to predict the etiological factor of acute intestinal infection based on the available comorbid conditions has been proved.

Анотація. Обстежено 46 пацієнтів похилого віку з гострою кишковою інфекцією спричиненою умовно-патогенними мікроорганізмами. До першої групи включено 26 (56,52 %) обстежених з гострою кишковою інфекцією обумовленою ентеропатогенними кишковими паличками, до другої – 6 (13,04 %) з гострою кишковою інфекцією спричиненою представниками родини Pseudomonadaceae, до третьої – 14 (30,44 %) пацієнтів з Staphylococcus aureus-асоційованим запальним процесом. Обтяжений коморбідний фон спостерігали у 42 (91,30 %). Вищий ризик гострої кишкової інфекції спричиненою представниками родини Pseudomonadaceae зафіксовано за наявності транзиторних порушень мозкового кровообігу та інфаркту міокарда. Вищі шанси гострої кишкової інфекції обумовленої представниками родини Enterobacteriaceae доведено за наявності серцевої недостатності, ураження периферичних судин та цукрового діабету без ураження кінцівок. Факторами формування Staphylococcus aureus-асоційованої гострою кишковою інфекцією є гостре порушення мозкового кровообігу з мінімальними явищами, наявність деменції, бронхіальної астми, хронічних неспецифічних захворювань легень, виразкової

хвороби шлунку і/чи дванадцятипалої кишки та цирозу печінки без портальної гіпертензії. Отже, доведено можливість прогнозування етіологічного фактору гострої кишкової інфекції на основі наявних коморбідних станів.

Key words: gut microbiota, old age, comorbidity, acute intestinal infection, opportunistic flora.

Ключові слова: мікробіота кишківника, похилий вік, коморбідність, гостра кишкова інфекція, умовно-патогенна флора.

Постановка проблеми. Мікробіота кишківника регулює метаболічні процеси, як на локальному рівні, забезпечуючи абсорбцію мікроелементів, вітамінів та інших нутрієнтів, так і на системному – приймає участь в модуляції чутливості тканинних рецепторів до інсуліну, формуванні системного запалення [1,10]. За відсутності нормальних асоціацій мікроорганізмів в кишківнику підтримання гомеостазу та метаболічних процесів на системному рівні є неможливим. Відомо, що порушення складу мікробіоценозу кишківника, які виникають у пацієнтів похилого віку, пов'язані з високим ризиком його колонізації патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ), дисфункцією місцевої імунної системи (GALT), дисрегуляторними змінами моторики та розвитком ряду захворювань шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, імунної систем та інших [1,7]. Вивчення зв'язку між змінами стану кишкової мікробіоти та коморбідними чинниками у пацієнтів похилого віку є актуальною проблемою, оскільки дані фактори є невід'ємними ланками єдиного каскаду процесів організму, які взаємообумовлюють перебіг один одного.

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Мікробіота кишківника представляє собою певну мікроекологічну систему в організмі людини, яка перебуває у постійній залежності від гомеостазу макроорганізму, віку, стану здоров'я, режиму та якості харчування, прийому медикаментів, зокрема антибіотиків, клімато-географічних умов та ряду додаткових факторів [1,4,8]. Для мікробіоценозу кишківника здорової дорослої людини характерні висока стабільність його кількісного та якісного складу, однак з віком дана рівновага порушується. Згідно сучасних тверджень, у пацієнтів похилого віку спостерігається зменшення кількості бактерій родів *Bifidobacterium*, *Bacteroides* і *Lactobacillus*, що пов'язують зі зниженням їх адгезивних властивостей, внаслідок зміни структури слизової оболонки товстої кишки. Крім того, доведеним є факт збільшення кількості факультативних анаеробів, що також підтверджує зміни рівноваги мікробіоти з віком [1,8]. Зміни складу мікробіоценозу кишківника асоційовані з розвитком оксидативного стресу, метаболічних порушень та хронічного запального процесу, які у свою чергу є пусковими механізмами розвитку супутніх захворювань [3,5].

У численних дослідженнях підтверджено зв'язок між наявністю змін складу мікробіоти та різними патологічними станами [1,3,6,8,9]. Так, наявність бактерій типу *Proteobacteria* є доведеним

фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема атеросклерозу та цукрового діабету 2 типу [2,5,7]. Дисбаланс кишкової мікрофлори розглядають як пусковий механізм розвитку хронічного запалення бронхолегеневої та сечовидільної систем та органів шлунково-кишкового тракту [1,7].

Таким чином, зв'язок між наявністю певних збудників, їх асоціацій та захворюваннями є доведений. Цікавим є дослідження ролі супутніх захворювань у прогнозуванні етіології гострої кишкової інфекції (ГКІ) оскільки, раннє прогнозування етіології дозволить розробити специфічні схеми лікування, які на відміну від сучасних, будуть позбавлені емпіричності у своєму підході.

Ціль статті. Проаналізувати коморбідні стани у пацієнтів похилого віку з ГКІ спричиненою представниками умовно-патогенними флори та встановити їх роль у прогнозуванні провідного етіологічного фактору захворювання.

Викладення основного матеріалу. В досліджувану групу включено 46 пацієнтів похилого віку з ГКІ спричиненими УПМ, 11 (23,91 %) чоловіків та 35 (76,09 %) жінок, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні Вінницької центральної районної лікарні за період 2008-2018 років. Середній вік хворих становив $68,67 \pm 6,49$ років. Провідний етіологічний чинник ГКІ визначали з допомогою бактеріологічного методу. З урахуванням виділеного збудника серед обстежених було сформовано 3 групи. До першої групи включено 26 (56,52 %) обстежених з ГКІ обумовленою ентеропатогенними кишковими паличками, до другої 6 (13,04 %) хворих з ГКІ, яку викликали представниками родини *Pseudomonadaceae*, до третьої – 14 (30,44 %) пацієнтів з *Staphylococcus aureus*-асоційованим запальним процесом.

Для оцінки різниці у незалежних сукупностях використовували непараметричний критерій Краскела-Уолліса. Прогнозування провідного етіологічного фактору ГКІ здійснювали на основі аналізу коморбідних станів, шляхом побудови статистичної моделі логістичної регресії, розрахунку відношення шансів (OR) і 95 % довірчих інтервалів (CI). Вірогідність безпомилкового прогнозу встановлювали при $p \leq 0,05$. Отримані результати наведені у вигляді середнього арифметичного \pm середнього квадратичного ($M \pm SD$). Для статистичного аналізу використовували програму Statistica 13.

Обтяжений коморбідний фон спостерігали у переважної більшості 42 (91,30 %) пацієнтів групи, у 4 (8,70 %) – супутні захворювання не зафіксовано

(табл. 1). Середній рівень діагностованих коморбідних станів у групі становив $2,65 \pm 1,16$ захворювання з розрахунку на одного хворого.

Таблиця 1

Частота діагностованих коморбідних станів у пацієнтів досліджуваної групи з урахуванням провідного етіологічного фактору

Частота коморбідних станів	1 група	2 група	3 група	p
відсутні	3 (11,54 %)	0	1 (7,14 %)	0,65
1 захворювання	1 (3,85 %)	1 (16,67 %)	0	0,25
2 захворювання	7 (26,92 %)	2 (33,33 %)	2 (14,29 %)	0,57
3 захворювання	10 (38,46 %)	2 (33,33 %)	6 (42,86 %)	0,92
4 захворювання	5 (19,23 %)	1 (16,67 %)	5 (35,71 %)	0,47
M \pm SD	2,50 \pm 1,21	2,50 \pm 1,05	3,00 \pm 1,11	0,30

У більшості пацієнтів похилого віку з ГКІ обумовленою УПМ – 18 (39,13 %) спостерігали по 3 додаткових захворювання, по 2 патологічних стани зареєстровано у 11 (23,91 %) обстежених групи. Ще у 11 (23,91 %) хворих встановлено по 4 коморбідних стани, у 2 (4,35 %) обстежених – по 1 супутній патології.

При аналізі частоти коморбідних станів у групах хворих похилого віку з ГКІ обумовленою УПМ з урахуванням провідного етіологічного фактору достовірної відмінності не встановлено ($p > 0,05$).

Середній рівень коморбідності у пацієнтів 1 групи становив – $2,50 \pm 1,21$ захворювання з розрахунку на одного хворого, $2,50 \pm 1,05$ – у пацієнтів 2 групи, найвищі значення зафіксовано у 3 групі – $3,00 \pm 1,11$, однак відмінність між показниками статистично не значуща ($p = 0,30$).

Структура основних коморбідних станів встановлених у обстежених пацієнтів з урахування провідного етіологічного чинника наведена у таблиці 2.

Таблиця 2

Характеристика коморбідних станів у пацієнтів досліджуваної групи з урахуванням провідного етіологічного фактору

Супутня патологія	1 група	2 група	3 група	p
Інфаркт міокарда	1 (3,85 %)	3 (50,0 %)	0	0,0007*
Серцева недостатність	21 (80,77 %)	3 (50,0 %)	6 (42,86 %)	0,04*
Ураження периферичних судин	10 (38,46 %)	0	1 (7,14 %)	0,03*
Транзиторне порушення мозкового кровообігу	4 (15,38 %)	4 (66,67 %)	0	0,002*
ГПМК з мінімальними явищами	2 (7,69 %)	0	7 (50,0 %)	0,003*
Деменція	2 (7,69 %)	1 (16,67 %)	5 (35,71 %)	0,09
Бронхіальна астма	1 (3,85 %)	0	4 (28,57 %)	0,04*
Хронічні неспецифічні захворювання легень	5 (19,23 %)	1 (16,67 %)	7 (50,0 %)	0,10
Виразкова хвороба шлунку і/чи дванадцятипалої кишки	2 (7,69 %)	1 (16,67 %)	5 (35,71 %)	0,09
Цироз печінки без портальної гіпертензії	3 (11,54 %)	0	5 (35,71 %)	0,08
ЦД без ураження кінцівок	10 (38,46 %)	1 (16,67 %)	1 (7,14 %)	0,09
ГПМК з геміплегією	0		1 (7,14 %)	0,32
ХНН з рівнем креатиніну більше 3 мг%	2 (7,69 %)			0,46
ЦД з ураженням кінцівок	1 (3,85 %)			0,68
Злоякісні пухлини без метастазів	1 (3,85 %)	1 (16,67 %)		0,25

*Примітка. Встановлено достовірну відмінність показників при $p \leq 0,05$.

Інфаркт міокарда в анамнезі встановлено у 4 (8,70 %) пацієнтів групи – у 3 (50,0 %) представників 2 групи та 1 (3,85 %) обстеженого 1 групи. У 3 групі хворих даного коморбідного фактору не спостерігали. При порівнянні частотних показників достовірно вищу частоту інфаркту міокарда спостерігали у пацієнтів похилого віку з ГКІ обумовленою представниками родини *Pseudomonadacea* ($p = 0,0007$).

Серцева недостатність діагностована у 30 (65,22 %) обстежених, у переважній більшості пацієнта 1 групи – 21 (80,77 %), 3 (50,0 %) осіб 2 групи та 6 (42,86 %) представників 3 групи, відмінність між групами статистично значуща ($p = 0,04$).

У 11 (23,91 %) хворих встановлено ознаки ураження периферичних судин, які спостерігали переважно у хворих 1 групи – 10 (38,46 %) та 1 (7,14

% обстеженого 3 групи. У 2 групі подібні прояви не встановлено. При порівнянні встановлено достовірно вищу поширеність судинних захворювань у пацієнтів похилого віку з ГКІ спричиненою представниками роду *Enterobacteriaceae* ($p=0,03$).

Транзиторні порушення мозкового кровообігу зафіксовано у 8 (17,39 %) пацієнтів групи, у більшості представників 2 групи – 4 (66,67 %) та 4 (15,38 %) – 1 групи, у 3 групі досліджувані стани не спостерігали. Встановлено достовірну відмінність частотних показників у групах хворих з урахуванням провідного етіологічного фактору ($p=0,002$).

У 9 (19,57 %) пацієнтів групи спостерігали в анамнезі ГПМК з мінімальними явищами, які зафіксовано у 7 (50,0 %) осіб 3 групи та 2 (7,69 %) пацієнтів 1 групи. Доведено достовірно вищу частоту даного стану у групі хворих похилого віку з ГКІ спричиненою представниками роду *Staphylococcus aureus* ($p=0,003$).

Ознаки деменції діагностовано у 8 (17,39 %) обстежених – у 5 (35,71 %) хворих 3 групи, 1 (16,67 %) – 2 групи та 2 (7,69 %) пацієнтів 1 групи. При порівнянні показників достовірної відмінності у групах хворих з урахуванням провідного етіологічного фактору не встановлено ($p=0,09$).

Бронхіальна астма зафіксована у 5 (10,87 %) обстежених, у 4 (28,57 %) осіб 3 групи та 1 (3,85 %) представника 1 групи. При порівнянні частотних показників достовірно вищу частоту бронхіальної астми спостерігали у пацієнтів похилого віку з ГКІ зумовленою представниками роду *Staphylococcus aureus* ($p=0,04$).

Достовірної відмінності у частоті хронічних неспецифічних захворювань легень у досліджуваних групах хворих похилого віку з ГКІ не встановлено ($p=0,10$). Хронічні неспецифічні захворювання респіраторного тракту спостерігали у 13 (28,26 %) пацієнтів групи – у 7 (50,0 %) осіб 3 групи, 1 (16,67 %) обстеженого 2 групи та 5 (19,23 %) хворих 1 групи.

Виразкову хворобу шлунку і/чи дванадцятипалої кишки діагностовано у 8 (17,39 %) обстежених, більшість з яких представники 3 групи – 5 (35,71 %), у 2 (7,69 %) хворих 1 групи та 1 (16,67 %) особи 2 групи. При порівнянні частоти досліджуваного фактору у групах достовірної відмінності не встановлено ($p=0,09$).

У 8 (17,39 %) хворих встановлено цироз печінки без ознак портальної гіпертензії. Досліджуваний фактор спостерігали у 5 (35,71 %) осіб 3 групи та 3 (11,54 %) представників 1 групи. Достовірної відмінності між встановленими частотними показниками не зафіксовано ($p=0,08$).

ЦД без ураження кінцівок спостерігали у 12 (26,09 %) осіб досліджуваної групи, більшість з пацієнтів належала до 1 групи – 10 (38,46 %) та по 1 представнику 2 та 3 груп – 1 (16,67 %) та 1 (7,14 %) відповідно. Аналізуючи частоту ЦД без ураження кінцівок у групах з урахуванням етіологічного фактору достовірної відмінності не встановлено ($p=0,09$).

У 1 (7,14 %) обстеженого 3 групи зафіксовано в анамнезі ГПМК з геміплегією чи параплегією, в 1 та 2 групах даний фактор не встановлено. Відмінність між значеннями статистично не значуща ($p=0,32$).

ХНН з рівнем креатиніну більше 3 мг% діагностовано у 2 (7,69 %) хворих 1 групи, в інших групах подібних ознак не спостерігали, достовірної відмінності у групах не встановлено ($p=0,46$).

У 1 (3,85 %) представника 1 групи встановлено наявність ЦД з ураженням кінцівок, у 2 та 3 групах даний фактор не зафіксовано. Достовірної відмінності досліджуваного показника у групах не спостерігали ($p=0,68$).

Наявність злоякісних пухлин без метастазів зафіксовано у 2 (4,35 %) обстежених – у 1 (3,85 %) особи 1 групи та 1 (16,67 %) хворого 2 групи. Достовірної відмінності між вказаними показниками не встановлено ($p=0,25$).

Наступним етапом, аналізуючи прогностичну цінність досліджуваних коморбідних станів встановлено, що наявність інфаркту міокарда в анамнезі у пацієнтів похилого віку асоційована з достовірно вищими шансами формування ГКІ зумовленої представниками родини *Pseudomonadaceae* (OR=39,0, CI (2,83-536,73), $p=0,002$) (табл. 3). Крім того, вищий ризик ГКІ спричиненою представниками родини *Pseudomonadaceae* зафіксовано у пацієнтів похилого віку за наявності транзиторних порушень мозкового кровообігу (OR=18,0, CI (2,33-138,88), $p=0,003$).

Наявність серцевої недостатності у пацієнтів досліджуваної групи достовірно підвищує ризик розвитку ГКІ обумовленої представниками родини *Enterobacteriaceae* (OR=5,13, CI (1,33-19,83), $p=0,01$) та знижує шанси *Staphylococcus aureus*-асоційованої інфекції (OR=0,25, CI (0,06-0,98), $p=0,04$).

Достовірно вищі шанси формування ГКІ обумовленої представниками родини *Enterobacteriaceae* доведено також у хворих похилого віку за наявності ураження периферичних судин (OR=11,88, CI (1,29-109,52), $p=0,005$) та ЦД без ураження кінцівок (OR=5,63, CI (1,02-31,03), $p=0,02$).

Прогнозування провідного етіологічного фактору на основі встановлених коморбідних станів у пацієнтів досліджуваної групи

Супутня патологія	1 група	2 група	3 група
Інфаркт міокарда	p=0,18	p=0,002* OR=39,0 CI 2,83-536,73	p=0,08
Серцева недостатність	p=0,01* OR=5,13 CI 1,33-19,83	p=0,41	p=0,04* OR=0,25 CI 0,06-0,98
Ураження периферичних судин	p=0,005* OR=11,88 CI 1,29-109,52	p=0,06	p=0,06 OR=0,17 CI 0,02-1,57
Транзиторне порушення мозкового кровообігу	p=0,68	p=0,003* OR=18,0 CI 2,33-138,88	p=0,01
ГПМК з мінімальними явищами	p=0,02* OR=0,15 CI 0,03-0,90	p=0,09	p=0,0009* OR=15,0 CI 2,42-92,95
Деменція	p=0,046 OR=0,19 CI 0,03-1,15	p=0,96	p=0,04* OR=5,37 CI 1,02-28,26
Бронхіальна астма	p=0,08	p=0,22	p=0,01* OR=12,40 CI 1,16-132,58
Хронічні неспецифічні захворювання легень	p=0,12	p=0,48	p=0,03* OR=4,33 CI 1,06-17,78
Виразкова хвороба шлунку і/чи дванадцятипалої кишки	p=0,046 OR=0,19 CI 0,03-1,15	p=0,96	p=0,04* OR=5,37 CI 1,02-28,26
Цироз печінки без портальної гіпертензії	p=0,23	p=0,12	p=0,04* OR=5,37 CI 1,02-28,26
ЦД без ураження кінцівок	p=0,02* OR=5,63 CI 1,02-31,03	p=0,56	p=0,04 OR=0,15 CI 0,02-1,35
ГПМК з геміплегією	p=0,19	p=0,59	p=0,12
ХНН з рівнем креатиніну більше 3 мг%	p=0,13	p=0,45	p=0,22
ЦД з ураженням кінцівок	p=0,28	p=0,59	p=0,39
Злоякісні пухлини без метастазів	p=0,85	p=0,19	p=0,22

Натомість фактором, який достовірно знижує ризик розвитку ГКІ обумовленої представниками родини Enterobacteriaceae є зафіксоване в анамнезі ГПМК з мінімальними явищами (OR=0,15, CI (0,03-0,90), p=0,02).

До факторів, які асоційовані з вищими шансами формування ГКІ обумовленої представниками родини Staphylococcaceae належать наступні: зафіксоване в анамнезі ГПМК з мінімальними явищами (OR=15,0, CI (2,42-92,95), p=0,0009), наявність деменції (OR=5,37, CI (1,02-28,26), p=0,04), бронхіальної астми (OR=12,40, CI (1,16-132,58), p=0,01), хронічних неспецифічних захворювань легень (OR=4,33, CI (1,06-17,78), p=0,03), виразкової хвороби шлунку і/чи дванадцятипалої кишки (OR=5,37, CI (1,02-28,26), p=0,04) та цирозу печінки без портальної гіпертензії (OR=5,37, CI (1,02-28,26), p=0,04).

Висновки. Таким чином, в дослідженні вдалося довести можливість раннього прогнозування провідного етіологічного фактору ГКІ спричиненою представниками умовно-патогенними флори у пацієнтів похилого віку на основі вивчення наявних коморбідних станів.

Дослідження зв'язку між складом мікробіоти кишківника та поліморбідністю пацієнтів похилого віку потребують подальшого вивчення, що в перспективі дозволить розробити ефективні та специфічні схеми лікування з урахуванням етіології провідного збудника та адаптаційних можливостей пацієнтів старшої вікової групи.

Список літератури:

1. Егштян Л.В., Ткачева О.Н., Кафарская Л.И., Шкопоров А.Н., Тяхт А.В. Изменения кишечной микрофлоры, ассоциированные с

возрастом и образом жизни // Ожирение и метаболизм. 2015. №12(2). С.3-9 [Egshatyan LV, Tkacheva ON, Kafarskaya LI, Shkaporov AN, Tyah AV Izmeneniya kishhechnoj mikroflory, associirovannye s vozrastom i obrazom zhizni. Ozhirenie i metabolizm. 2015;12(2):3-9. (in Russ).] DOI: 10.14341/OMET201523-9

2. Килимнюк Л.О. Прогнозування порушення зрощення переломів на основі аналізу факторів ризику детермінованих особливостями пацієнта // Український науково-медичний молодіжний журнал. 2017. № 3 (102). С. 15-19. [Kylymniuk L.O. Predicting fracture failure based on an analysis of risk factors determined by patient characteristics. Ukrainian scientific medical youth journal. 2017;3(102):15-19 (in Ukr).]

3. Моложавая О.С., Ивахнюк Т.В., Макаренко А.Н. Влияние физиологического старения организма на микрофлору желудочно-кишечного тракта // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2016. №1 (53). С.304-313 [Molozhavaya O.S., Ivahnyuk T.V., Makarenko A.N. Vliyanie fiziologicheskogo stareniya organizma na mikrofloru zheludochno-kishechnogo trakta // Aktual'ni problemi suchasnoi medicini: Visnik ukraïns'koï medichnoï stomatologichnoï akademii. 2016;1(53):304-313 (In Russ).] <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-fiziologicheskogo-stareniya-organizma-na-mikrofloru-zheludochno-kishechnogo-trakta>

4. Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. J. Exp. Med. 2019;1-21. <http://doi.org/10.1084/jem.20180448>

5. Mandal S, Van Treuren W, White RA, et al. Analysis of composition of microbiomes: a novel method for studying microbial composition. Microbial ecology in health and disease. 2015;26:27663. doi:10.3402/mehd.v26.27663.

6. Obata Y, Pachnis V. The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. Gastroenterology. 2016;151(5):836-844.

7. Shondelmyer K, Knight R, Sanivarapu A, et al. Ancient Thali Diet: Gut Microbiota, Immunity, and Health. The Yale journal of biology and medicine. 2018;91(2):177-184.

8. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proc. Biol. Sci. 2015;282:20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>

9. Ticinesi A, Milani C, Lauretani F, et al. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. Sci. Rep. 2017;7:11102. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10734-y>

10. Yoo BB, Mazmanian SK. The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. Immunity. 2017;46(6):910-926.