

# Антибіотико-асоційована мікробіотоксичність і шляхи її запобігання. Огляд

Останніми роками спостерігається зростання інтересу до мікробіому людини, який є спільнотою живих мікроорганізмів, що колонізують усі зовнішні та внутрішні поверхні тіла, разом з їхніми метаболітами, органічними сполуками та генетичним матеріалом. Кишкові мікроорганізми беруть участь у широкому спектрі фізіологічних функцій (виробництво вітамінів, солей жовчних кислот і коротколанцюгових жирних кислот (бутират), пригнічують онкоутворення і запалення, регулюють глюкозний, ліпідний та енергетичний обмін, адаптивний імунітет, відіграють провідну роль у розвитку імунної толерантності до мікробних та немікробних антигенів і підтриманні цілісності захисних бар'єрів). Резидентні мікроорганізми мають важливе значення для продукції нейромедіаторів (дофамін, серотонін,  $\gamma$ -аміномасляна кислота), а також гормонів (глюкагоноподібний пептид-1) і неврологічних, ендокринних та мікробних компонентів, що беруть участь у гомеостазі системи «кишечник – мікробіота – мозок». У багатьох дослідженнях встановлено асоціацію між використанням антимікробних засобів, ушкодженням мікробіому та негативними наслідками для здоров'я. За аналогією з нефротоксичністю та гепатотоксичністю запропоновано термін «мікробіотоксичність», що охоплює небажані побічні ефекти антибіотиків на мікробіом пацієнта. Наголошено, що клініцисти мають ретельно оцінити користь від застосування антибіотиків для лікування інфекцій та їхні мікробіотоксичні ефекти під час прийняття індивідуальних рішень про призначення антибіотикотерапії. Винятком є рифаксимін, що має нетипові антимікробні ефекти, здатний індукувати позитивні зміни мікрофлори кишечника, створюючи сприятливе середовище для росту корисних для організму-господаря бактерій без зміни їх загального складу. В огляді проаналізовано роль мікробіому як складної імунологічної, ендокринної та неврологічної екосистеми, а також потенційно шкідливі наслідки впливу антибіотиків на неї.

## Ключові слова:

мікробіом людини, антибіотикотерапія, мікробіотоксичність, рифаксимін.

При правильному призначенні антибіотики є рятівною та незамінною зброєю в арсеналі лікарів. Однак десятиліття надмірного широкого, тривалого або навіть непотрібного призначення антибіотиків призвело до глобальної появи антимікробної резистентності (АМР) [2]. ВООЗ визнала АМР однією із 10 найбільших загроз глобальному здоров'ю, а стійкі до антибіотиків інфекції щорічно спричиняють близько 5 млн смертей у світі [44]. Привид «антибіотичного апокаліпсису» вже міцно ввійшов у суспільну свідомість, а АМР регулярно фігурує в новинах та соціальних мережах [12]. Драйвери, що лежать в основі АМР, та бар'єри для її вирішення різноманітні та комплексні [11]. Поширеність АМР може значно ускладнювати клініцистам призначення індивідуального лікування, зокрема антибіотикотерапії.

Останніми роками спостерігається зростання інтересу до мікробіому людини. У багатьох дослідженнях встановлено асоціацію між використанням антибактеріальних засобів, ушкодженням мікробіому та негативними наслідками для здоров'я. За аналогією з нефротоксичністю і гепатотоксичністю запропоновано термін «мікробіотоксичність», що охоплює небажані побічні ефекти антибіотиків на мікробіом пацієнта [44]. Наголошено, що клініцисти мають ретельно оцінити користь від застосування антибіотиків для лікування інфекцій та їхні мікробіотоксичні



С. М. Ткач<sup>1</sup>,  
Н. В. Харченко<sup>2</sup>,  
А. Е. Дорофєєв<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

CORRESPONDING AUTHOR

### Ткач Сергій Михайлович

д. мед. н., проф.,  
гол. наук. співр. відділу  
профілактики та лікування  
цукрового діабету  
та його ускладнень

E-mail: [tkachsergio@yahoo.com](mailto:tkachsergio@yahoo.com)

<http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>

Отримано • Received  
15/01/2024

Прийнято до друку • Accepted  
04/02/2024

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0  
Published under the CC BY-ND 4.0 license

ефекти під час прийняття індивідуальних рішень про призначення антибіотиків.

### Мікробіом як окремий орган

Мікробіом — це загальна спільнота живих мікроорганізмів, що колонізують усі зовнішні та внутрішні поверхні тіла, разом з їхніми метаболітами, органічними сполуками та генетичним матеріалом [4]. Підраховано, що бактеріальних клітин принаймні стільки, скільки клітин людського організму, а бактеріальних генів — у 150 разів більше, ніж генів людини [34, 41]. Більшість із 30 трильйонів резидентних бактерій зазвичай не становлять загрози їхньому господарю, навпаки, вони є невід'ємною частиною життя людини. Багато експертів вважають мікробіом самостійним органом або невід'ємним компонентом надорганізму «людина — мікроорганізми» (голобіонт) [10].

Кишкові мікроорганізми беруть участь у широкому спектрі фізіологічних функцій, зокрема у виробництві необхідних вітамінів, солей жовчних кислот і коротколанцюгових жирних кислот, таких як бутират [44]. Ці коротколанцюгові жирні кислоти пригнічують онкологічні утворення, запалення й апетит, регулюють глюкозний, ліпідний і енергетичний обмін, адаптивний імунітет. Резидентні мікроорганізми мають важливе значення для синтезу нейромедіаторів (дофамін, серотонін і  $\gamma$ -аміномасляна кислота), гормонів (глюкагоноподібний пептид-1), неврологічних, ендокринних та мікробних компонентів, що беруть участь у гомеостазі системи «кишечник — мікробіота — мозок» [26]. Слизові та шкірні мікроорганізми також відіграють провідну роль у розвитку імунної толерантності до мікробних і немікробних антигенів та підтриманні цілісності захисних бар'єрів [39].

Як і будь-яка система органів, мікробіом демонструє передбачувану траєкторію розвитку. Новонароджені є практично вільними від бактерій, але швидко колонізуються різноманітними бактеріями, що походять переважно з вагіни, фекалій, мікрофлори шкіри, слизових оболонок і грудного молока [15]. Протягом усього дитинства мікробіота в кожній анатомічній ніші дозріває, доки не встановлюється відносно стабільний мікробіом з адаптацією до умов довкілля та господаря. Деякі дослідники стверджують, що розглядати мікробіом як систему недоцільно через її мінливість та індивідуальну відмінність [36]. Склад мікробіому в здорових осіб може значно відрізнятись, тоді як функціональний і метаболічний профілі, пов'язані зі здоровим мікробіомом, зберігаються, що свідчить про високий ступінь резервування [38]. Є багато способів як створити та підтримувати здоровий мікробіом, так і нашкодити йому.

### Природна токсичність антибіотиків

Хоча може видатися зайвим зазначати, що антибіотики вбивають бактерії, слід поінформувати пацієнтів про побічні токсичні ефекти антибіотиків на мікробіоту. Наприклад, загальноприйнято, що онкологічних хворих попереджають про часті цитотоксичні ефекти хіміотерапії, оцінюють результати функціональних тестів печінки та нирок щодо можливості призначення гепатотоксичних або нефротоксичних засобів. Аналогічно слід звертати увагу на стан мікробіому пацієнтів при призначенні мікробіотоксичних засобів.

Зв'язок між застосуванням антибіотиків і порушенням мікробіому стає дедалі переконливішим. Найбільше його вивчено на прикладі кишкового мікробіому (КМ) [16, 17, 40]. Установлено, що відразу після курсу антибіотикотерапії спостерігається швидке зменшення загальної кількості бактерій (біомаси) і видів бактерій (альфа-різноманітність або багатство), зокрема пов'язаних зі здоров'ям бактерій, таких як *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і *Bacteroides* [17]. Це супроводжується початковим ростом потенційних патогенів, які можуть спричинити інфекції, що потребують лікування (*Enterobacteriales*, *Enterococcus*, *Clostridium* і *Candida*) [30]. Після курсу антибіотикотерапії також спостерігається значне збільшення загального тягаря генів АМР («резистому») у кишкової господаря [1, 33]. Це може призвести до зараження збудниками з АМР і передачі бактерій з генами АМР.

У багатьох випадках порушення мікробіому, пов'язані з прийомом антибіотиків, зникають протягом кількох тижнів [16]. Однак деякі автори повідомляють про набагато довший час відновлення і неповне відновлення навіть через рік залежно від типу, спектра, тривалості та використання антибіотиків у минулому [14, 35]. Тривалі ефекти порушення мікробіому, пов'язаного з прийомом антибіотиків, не зрозумілі, але збільшується кількість доказів спричинення антибіотиками змін мікробіому з подальшим розвитком ожиріння, астми, діабету, запальних захворювань кишечника та колоректального раку, а також нейропсихічних захворювань, таких як шизофренія, депресія та біполярні розлади [31, 42]. Опосередковані антибіотиками порушення не обмежуються кишечником, а продемонстровані також для респіраторних шляхів та піхви (бактеріальний вагіноз і вульвовагінальний кандидоз) [24, 25].

Одним із найяскравіших прикладів захворювань, що призводять до дизрегуляції КМ, є антибіотико-асоційована діарея, спричинена *Clostridium difficile*, яка є виснажливою гострою або хронічною інфекцією, пов'язаною зі значною захворюваністю та витратами. Трансплантація

фекальної мікробіоти, яка здатна відновити мікробіоту господаря, є ефективною в близько 90 % пацієнтів із рецидивом інфекції *C. difficile*, тоді як менш ніж у третини пацієнтів є ефективним прийом лише ванкоміцину, що свідчить про важливе значення загальної бактеріальної спільноти в стримуванні патогенів [46].

Важко визначити точну захворюваність і смертність унаслідок антибіотико-опосередкованої мікробіотоксичності. Індивідуальні ускладнення (*C. difficile*-асоційована діарея) спричиняють смерть у понад 13 % осіб, у літніх та госпіталізованих пацієнтів – у 26 % випадків. Близько 1,3 млн смертей на рік безпосередньо пов'язані з антимікробною резистентністю [2, 45]. Однак глобальний тягар мікробіотоксичності може бути набагато більшим, якщо врахувати її внесок у неінфекційні захворювання, такі як ожиріння, рак і автоімунні захворювання [31].

### Значення чинників господаря

Особливо помітний зв'язок між використанням антибіотиків, порушенням мікробіому та поганим здоров'ям у ранньому віці. Застосування антибіотиків у грудному віці пов'язане зі зменшенням різноманітності КМ, збільшенням генів АМР і тривалими змінами мікробіому порівняно з новонародженими, які не отримували такого лікування [43]. Метааналіз показав, що в немовлят, яким призначали антибіотики, на 37 % вища ймовірність розвитку астми, ніж у немовлят, які не отримували лікування, а якщо антибіотики давали в перший тиждень життя, то така ймовірність на 82 % більша [48]. Також значні зміни мікробіоти спостерігаються в дітей, чії матері отримували антибіотики перед пологами, навіть якщо дітям не призначали антибіотикотерапії [19]. Вплив антибіотиків на мікробіоту є також виразним в осіб похилого віку, при гострому запаленні (інтеркурентні інфекції) або супутній патології [40]. Більшість антибіотиків призначають найтяжчим, найстарішим і наймолодшим пацієнтам. Так, 80 % дітей віком до 2 років і близько 25 % вагітних отримують принаймні один курс антибіотиків [6]. У багатонаціональному дослідженні понад 750 тис. доношених і пізніх недоношених новонароджених 3 % новонароджених отримували антибіотики при підозрі на ранній початок сепсису, але на кожні 58 новонароджених, які отримали лікування (273 дні прийому антибіотиків), підтверджено лише один випадок сепсису, що свідчить про те, що використання антибіотиків можна було уникнути в деяких новонароджених [18]. Наслідки антибіотикотерапії також досліджували в пацієнтів із пригніченням імунітету (після трансплантації стовбурових клітин), які

через імунні розлади, перебування в медичних закладах і високий рівень токсичного впливу антибіотиків є особливо схильними до антибіотико-опосередкованого дисбіозу [27].

### Докази мікробіотоксичності антибіотиків

Хоча більшість доказів мікробіотоксичності антибіотиків є спостереженнями, інтервенційні дані (зокрема порівняння різних режимів антибіотикотерапії) свідчать, що антибіотики пов'язані з порушенням мікробіому [35]. Так, проспективне дослідження за участю 20 здорових добровольців без клінічних показань до лікування антибіотиками підтвердило, що зміни різноманітності мікробіоти й генів АМР спричинені антибіотиками, а не інтеркурентними захворюваннями [1]. Механізми, що лежать в основі мікробіотоксичності, стають дедалі зрозумілішими, зокрема прямі та непрямі наслідки: бактерії, на які націлені антибіотики, можуть тісно взаємодіяти з іншими резидентними бактеріями, виробляючи метаболіти, необхідні для їхніх симбіонтів, або сприяючи деградації відходів, токсичних для їхніх симбіонтів [47]. Таким чином, антибіотики можуть опосередковано нашкодити багатьом учасникам у складній мережі симбіонтів. Антибіотики також можуть погіршувати здоров'я, змінюючи розвиток імунітету господаря в ранньому віці, наприклад, у бік домінантних профілів Т-хелперів 2, що може пояснити асоціацію між антибіотиками й алергійною сенсibiliзацією та автоімунними захворюваннями [31]. Однак такі дослідження не доводять причинного зв'язку між мікробіотоксичністю й подальшими негативними наслідками для здоров'я людини. Для пояснення цієї асоціації запропоновано кілька механізмів. Дані, отримані *in vitro* та на експериментальних тваринах, дають підстави припустити, що прозапальні бактерії пов'язані з порушенням цілісності слизового бар'єра та системним запаленням [13, 28]. Причинна роль дизрегуляції мікробіоти при захворюваннях також підтверджена дослідженнями на моделях стерильних мишей. Останні порівняно зі звичайними мишами демонструють глибокі імунні дефекти та порушення росту [23]. Крім того, у мишачих моделях ожиріння, запальних захворювань кишечника й астми показано, що стерильні миші після фекальної трансплантації від хворих мишей і відновлення мікробіоти розвивали фенотип захворювання з деякими доказами клінічного поліпшення [3]. Антибіотики можуть спричинювати або погіршувати патологічний фенотип у мишей (наприклад, алергійну сенсibiliзацію або експериментально індукований коліт). Цей фенотип може бути переконливішим у вільних від бактерій мишей, яким проводили

фекальну трансплантацію від мишей, які отримували антибіотики, або навіть від їхнього потомства [7, 29]. Ці результати свідчать про причинно-наслідковий зв'язок між антибіотиками та їхніми несприятливими наслідками для здоров'я і порушеннями мікробіому (а не прямими антибіотичними ефектами), що є посередниками зазначених фенотипів. Однак не зрозуміло, в якому обсязі дані, отримані на моделях стерильних мишей, можна екстраполювати на людей.

### Значення вибору антибіотиків

Щодо мікробіому пацієнта вибір деяких антибіотиків видається шкідливішим, ніж інших. Антибіотики з широкою активністю проти грам-негативних бактерій (ципрофлоксацин) пов'язані з більшим порушенням базової мікробіоти, ніж антибіотики вузького спектра дії (амоксцилін) [40]. Антибіотики широкого спектра дії та інші антибіотики з активністю проти кишкових анаеробів (цефалоспорины, кліндаміцин, амоксицилін з клавулоною кислотою і карбапенеми) також пов'язані з високим ризиком розвитку інфекції *C. difficile* [9]. Окрім того, комбінування антибіотиків, наприклад, гентаміцину з ампіциліном, асоціюється з більшим зменшенням кількості бактерій порівняно з монотерапією гентаміцином або ампіциліном [17]. Повторні або тривалі курси антибіотиків спричиняють більше ушкодження мікробіому з кожним додатковим днем лікування. Наприклад, у новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії на 16–18 % знижується кількість пов'язаних зі здоров'ям анаеробів та бактерій, що продукують бутират [37]. Здається, що рішення про початок застосування антибіотиків більшою мірою впливає на порушення мікробіому, ніж тривалість курсу антибіотикотерапії [22]. Пов'язані з мікробіотою несприятливі наслідки для здоров'я були асоційовані навіть з одноразовою дозою антибіотиків, а також з антибіотиками, які традиційно не вважають високоризиковими, наприклад (макроліди) [13].

Винятком щодо мікробіотоксичності антибіотиків є рифаксимін — препарат широкого спектра дії, що впливає на грампозитивні та грамнегативні аеробні й анаеробні бактерії, ефективний для лікування діареї мандрівників та інших шлунково-кишкових інфекційних захворювань (коліт, спричинений *C. difficile*). Через відсутність системного всмоктування (< 0,4 %) рифаксимін досягає високої концентрації в тканинах (8000 мкг/г у зразках калу) після трьох днів прийому добової дози 800 мг, що значно перевищує мінімальну інгібувальну концентрацію для локальних ізолятів бактерій. Розчинність, залежна від наявності жовчних кислот, робить вплив препарату

ефективнішим у тонкому кишечнику при незначному впливі на бактерії товстого кишечника. Зміни мікробіому товстого кишечника послідовно та повністю зникають після припинення прийому рифаксиміну, тоді як вплив на бактерії дванадцятипалої кишки зберігається [33].

Крім бактерицидної активності, типової для антибіотика, рифаксимін нетипово впливає на КМ. Зокрема, він здійснює низхідне регулювання запальної відповіді, тригером якого є бактерії кишечника, за допомогою пригнічення активації ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  при взаємодії з X-рецептором прегнану (PXR), а також шляхом експресії прозапальних цитокінів інтерлейкіну- $1\beta$  і фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ). Препарат впливає на вірулентність бактерій за рахунок інгібування адгезії, інтерналізації та транслокації і може модифікувати метаболізм бактерій. Крім доведеної активності проти бактеріальної адгезії, є дані про сприятливий вплив рифаксиміну на склад КМ [32].

Перше дослідження, яке продемонструвало збільшення кількості штамів корисних бактерій на тлі лікування рифаксиміном, проведено понад 15 років тому в 12 пацієнтів із виразковим колітом [8]. Рифаксимін призначали в дозі 1800 мг/добу протягом трьох 10-денних терапевтичних циклів із 25-денним періодом вимивання. Стандартний бактеріологічний аналіз показав збільшення концентрації *Bifidobacteria* після лікування з тенденцією до зменшення в період вимивання. В іншому дослідженні в аналогічній групі пацієнтів з використанням безперервної культуральної моделі КМ у 4 пацієнтів з активною хворобою Крона також підтверджено зазначені результати [33]. Призначення рифаксиміну в дозі 1800 мг/добу не супроводжувалося порушеннями загального складу КМ, але спричиняло збільшення кількості *Bifidobacterium*, *Atopobium* та *Faecalibacterium prausnitzii*.

Опубліковано результати двох метагеномних аналізів КМ пацієнтів із захворюваннями органів шлунково-кишкового тракту та печінки. У першому дослідженні учасникам із синдромом подразненого кишечника, що не супроводжувався закрепамі, призначали рифаксимін у дозі 550 мг тричі на добу протягом 14 днів. Збір зразків калу проводили до початку терапії, після закінчення курсу лікування та через 6 тиж періоду вимивання. Найцікавішими результатами були збільшення *Faecalibacterium prausnitzii* після закінчення курсу лікування та відсутність інших істотних змін загального складу мікрофлори тонкого кишечника. В іншому дослідженні рифаксимін у дозі 1200 мг/добу протягом 10 днів призначали пацієнтам із шлунково-кишковими

захворюваннями (синдром подразненого кишечника, хвороба Крона, виразковий коліт і дивертикулез) та цирозом печінки, ускладненим печінковою енцефалопатією. Збір зразків випорожнення проводили до початку терапії, після її завершення та через 1 міс. Після закінчення курсу лікування рифаксиміном та через 1 міс зафіксовано збільшення чисельності *Lactobacillus* за відсутності змін загального складу КМ навіть після стратифікації пацієнтів відповідно до тимчасових точок лікування та типу захворювання [32, 33]. Таким чином, рифаксимін сприяє збільшенню чисельності корисних бактерій тонкого кишечника при збереженні загального складу КМ. Препарат здатний індукувати позитивну модуляцію мікрофлори кишечника, створюючи сприятливе середовище для росту корисних для організму-господаря бактерій без зміни їхнього загального складу. Рифаксимін можна вважати не лише антибіотиком, а й еубіотиком, а саме позитивним модулятором екосистеми кишечника.

### Урахування мікробіотоксичності при призначенні антибіотиків

Термін «мікробіотоксичність» пропонується вживати, коли побічні ефекти антибіотиків негативно впливають на систему мікробіому, яку часто не враховують. Визнаючи незамінну роль мікробіому в здоров'ї людини, лікарі, які призначають лікування, зокрема антибіотики, мають подбати про мікробіом пацієнтів. У випадках тяжкої інфекції за наявності клінічних показань мікробіотоксичні ефекти можуть бути виправданими і неминучими, тому відмовлятися від прийому антибіотиків не пропонують.

При призначенні антибіотика слід оцінити ризики інфікування та мікробіотоксичності, спричиненої препаратом. Сучасні рекомендації щодо призначення антимікробних препаратів рідко враховують їхній вплив на мікробіом людини. Хоча ігнорувати такі вказівки не рекомендується, вони є неповними без урахування дії препаратів на КМ. Майбутні стратегії щодо зменшення мікробіотоксичних ефектів можуть передбачати використання пробіотиків разом із курсами антибіотиків, хоча це потребує додаткових доказів. Метааналізи свідчать про ефективність пробіотиків для запобігання антибіотико-асоційованій діарей та інфекції верхніх дихальних шляхів [20, 49].

У міру технології поліпшення ефективності й доступності секвенування та біоінформаційних аналізів може бути доступнішим детальне

і кількісне визначення мікробіотоксичності та клінічні діагностичні тести на основі мікробіому пацієнта [5]. Триває дослідження ефективності терапії на основі мікробіому, яка може зменшити ушкодження КМ, спричинені антибіотиками. На фармацевтичний ринок США надійшов перший живий біотерапевтичний продукт RBX2660 (торгова назва Rebyota), що отримав схвалення US Food and Drug Administration для клінічного використання при антибіотикорезистентній інфекції *C. difficile*, що рецидивує. Цей консорціум мікроорганізмів, отриманий із випорожнення здорових осіб, продемонстрував клінічну ефективність (70,6% порівняно з 57,5% для плацебо) у подвійному сліпому рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні III фази [21]. Однак реальна корисність таких втручань не зовсім зрозуміла.

Драйвери, що лежать в основі АМР, багатифакторні та глибоко вкорінені, зокрема надмірне використання антибіотиків у тваринництві, перенаселення, погана санітарія та інфраструктура охорони здоров'я [11, 12]. Хоча клініцисти мають сприймати клінічні потреби пацієнта, вони можуть сприяти боротьбі з глобальною кризою АМР, посилаючись на концепцію мікробіотоксичності та зосередившись на мікробіому здоров'ї пацієнтів. Такий підхід може допомогти клініцистам спілкуватися та домовлятися про спільне прийняття рішень із пацієнтами, особливо на тлі зростання обізнаності про мікробіом завдяки новинам і повідомленням у соціальних мережах.

### Висновки

Мікробіом — це складна імунна, метаболічна, ендокринна та неврологічна екосистема, яка є невід'ємною складовою людського організму. Антимікробні засоби часто пов'язані зі шкодою мікробіому і погіршенням здоров'я, хоча ці ефекти залежать від багатьох чинників господаря та антибіотиків. Винятком є рифаксимін, що має нетипові антимікробні ефекти, здатний індукувати позитивні зміни мікрофлори кишечника, створюючи сприятливе середовище для росту корисних для організму-господаря бактерій без зміни їхнього загального складу. Концепція мікробіотоксичності антибіотиків може допомогти клініцистам зробити індивідуальний вибір антимікробних засобів і запобігти практиці їх невідповідного призначення. Можна перефразувати один з основних принципів лікування: лікар має не завдавати шкоди не лише пацієнту, але і його мікробіому.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — С. М. Т.; збір та опрацювання матеріалу — А. Е. Д.; написання тексту — С. М. Т., Н. В. Х.; редагування — Н. В. Х.*

## Список літератури

- Anthony WE, Wang B, Sukhum KV, et al. Acute and persistent effects of commonly used antibiotics on the gut microbiome and resistome in healthy adults. *Cell Rep.* 2022 Apr 12;39(2):110649. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110649. PMID: 35417701.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: *Lancet.* 2022 Oct 1;400(10358):1102. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637.
- Basic M, Dardevet D, Abuja PM, et al. Approaches to discern if microbiome associations reflect causation in metabolic and immune disorders. *Gut Microbes.* 2022 Jan-Dec;14(1):2107386. doi: 10.1080/19490976.2022.2107386. PMID: 35939623; PMCID: PMC9361767.
- Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020 Jun 30;8(1):103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0. Erratum in: *Microbiome.* 2020 Aug 20;8(1):119. PMID: 32605663; PMCID: PMC7329523.
- Bogaert D, van Belkum A. Antibiotic treatment and stewardship in the era of microbiota-oriented diagnostics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 May;37(5):795-798. doi: 10.1007/s10096-018-3198-6. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29411188.
- Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2015 Nov;35(11):1052-62. doi: 10.1002/phar.1649. PMID: 26598097.
- Borbet TC, Pawline MB, Zhang X, et al. Influence of the early-life gut microbiota on the immune responses to an inhaled allergen. *Mucosal Immunol.* 2022 May;15(5):1000-1011. doi: 10.1038/s41385-022-00544-5. Epub 2022 Jul 16. PMID: 35842561; PMCID: PMC9835105.
- Brigidi P, Swennen E, Rizzello F, Bozzolasco M, Matteuzzi D. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. *J Chemother.* 2002 Jun;14(3):290-5. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.290. PMID: 12120885.
- Brown KA, Khanfer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 May;57(5):2326-32. doi: 10.1128/AAC.02176-12. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23478961; PMCID: PMC3632900.
- Byndloss MX, Bäumlér AJ. The germ-organ theory of non-communicable diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2018 Feb;16(2):103-110. doi: 10.1038/nrmicro.2017.158. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29307890.
- Collignon P, Beggs JJ, Walsh TR, Gandra S, Laxminarayan R. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *Lancet Planet Health.* 2018 Sep;2(9):e398-e405. doi: 10.1016/S2542-5196(18)30186-4. PMID: 30177008.
- Cox JAG, Worthington T. The 'Antibiotic Apocalypse' — Scaremongering or Scientific Reporting? *Trends Microbiol.* 2017 Mar;25(3):167-169. doi: 10.1016/j.tim.2016.11.016. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28024669.
- De Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut.* 2022 May;71(5):1020-1032. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326789. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35105664; PMCID: PMC8995832.
- Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4554-61. doi: 10.1073/pnas.1000087107. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20847294; PMCID: PMC3063582.
- Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut.* 2019 Jun;68(6):1108-1114. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317503. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30670574; PMCID: PMC6580755.
- Elders KT, Wilson VJ, Hammond A, Duncan L, Huntley AL, Hay AD, van der Werf ET. Antibiotic-induced changes in the human gut microbiota for the most commonly prescribed antibiotics in primary care in the UK: a systematic review. *BMJ Open.* 2020 Sep 21;10(9):e035677. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035677. PMID: 32958481; PMCID: PMC7507860.
- Ferrer M, Méndez-García C, Rojo D, Barbás C, Moya A. Antibiotic use and microbiome function. *Biochem Pharmacol.* 2017 Jun 15;134:114-126. doi: 10.1016/j.bcp.2016.09.007. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27641814.
- Giannoni E, Dimopoulou V, Klingenberg C, et al.; AENEAS Study Group. Analysis of Antibiotic Exposure and Early-Onset Neonatal Sepsis in Europe, North America, and Australia. *JAMA Netw Open.* 2022 Nov 1;5(11):e2243691. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43691. PMID: 36416819; PMCID: PMC9685486.
- Grech A, Collins CE, Holmes A, Lal R, Duncanson K, Taylor R, Gordon A. Maternal exposures and the infant gut microbiome: a systematic review with meta-analysis. *Gut Microbes.* 2021 Jan-Dec;13(1):1-30. doi: 10.1080/19490976.2021.1897210. PMID: 33978558; PMCID: PMC8276657.
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 30;4(4):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5. PMID: 31039287; PMCID: PMC6490796.
- Khanna S, Assi M, Lee C, Yoho D, et al. Efficacy and Safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with a Bayesian Primary Analysis for the Prevention of Recurrent Clostridioides difficile Infection. *Drugs.* 2022 Oct;82(15):1527-1538. doi: 10.1007/s40265-022-01797-x. Epub 2022 Oct 26. Erratum in: *Drugs.* 2022 Nov 7;: PMID: 36287379; PMCID: PMC9607700.
- Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016 Apr 13;8(1):39. doi: 10.1186/s13073-016-0294-z. PMID: 27074706; PMCID: PMC4831151.
- Lubin JB, Green J, Maddux S, et al. Arresting microbiome development limits immune system maturation and resistance to infection in mice. *Cell Host Microbe.* 2023 Apr 12;31(4):554-570.e7. doi: 10.1016/j.chom.2023.03.006. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36996818.
- Man WH, de Steenhuisen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017 May;15(5):259-270. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28316330; PMCID: PMC7097736.
- Mayer BT, Mayer BT, Srinivasan S, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN, Schiffer JT. Rapid and Profound Shifts in the Vaginal Microbiota Following Antibiotic Treatment for Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2015 Sep 1;212(5):793-802. doi: 10.1093/infdis/jiv079. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25676470; PMCID: PMC4539900.
- Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Apr;19(4):241-255. doi: 10.1038/s41579-020-00460-0. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33093662.
- Nørgaard JC, Jørgensen M, Moestrup KS, et al. Impact of Antibiotic Treatment on the Gut Microbiome and its Resistome in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *J Infect Dis.* 2023 Jun 28;228(1):28-36. doi: 10.1093/infdis/jiad033. PMID: 36751730.
- Omenetti S, Pizarro TT. The Treg/Th17 Axis: A Dynamic Balance Regulated by the Gut Microbiome. *Front Immunol.* 2015 Dec 17;6:639. doi: 10.3389/fimmu.2015.00639. PMID: 26734006; PMCID: PMC4681807.
- Ozku C, Ruiz VE, Battaglia T, Xu J, Roubaud-Baudron C, Cadwell K, Perez-Perez GI, Blaser MJ. A single early-in-life antibiotic course increases susceptibility to DSS-induced colitis. *Genome Med.* 2020 Jul 25;12(1):65. doi: 10.1186/s13073-020-00764-z. PMID: 32711559; PMCID: PMC7382806.
- Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol.* 2018 Nov;3(11):1255-1265. doi: 10.1038/s41564-018-0257-9. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30349083.
- Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen.* 2022 Feb;11(1):e1260. doi: 10.1002/mbo3.1260. PMID: 35212478; PMCID: PMC8756738.
- Ponziani FR, Scaldaferrri F, Petito V, et al. The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin. *Dig Dis.* 2016;34(3):269-78. doi: 10.1159/000443361. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27027301.
- Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol.* 2017 Jul 7;23(25):4491-4499. doi: 10.3748/wjg.v23.i25.4491. PMID: 28740337; PMCID: PMC5504364.

34. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821. PMID: 20203603; PMCID: PMC3779803.
35. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun*. 2022 Feb 16;13(1):893. doi: 10.1038/s41467-022-28525-z. PMID: 35173154; PMCID: PMC8850541.
36. Riccio P, Rossano R. The human gut microbiota is neither an organ nor a commensal. *FEBS Lett*. 2020 Oct;594(20):3262-3271. doi: 10.1002/1873-3468.13946. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33011965.
37. Rooney AM, Timberlake K, Brown KA, Bansal S, Tomlinson C, Lee KS, Science M, Coburn B. Each Additional Day of Antibiotics Is Associated With Lower Gut Anaerobes in Neonatal Intensive Care Unit Patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 10;70(12):2553-2560. doi: 10.1093/cid/ciz698. PMID: 31367771; PMCID: PMC7286368.
38. Rosenberg E, Zilber-Rosenberg I. The hologenome concept of evolution after 10 years. *Microbiome*. 2018 Apr 25;6(1):78. doi: 10.1186/s40168-018-0457-9. PMID: 29695294.
39. Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2020 Sep;18(9):521-538. doi: 10.1038/s41579-020-0367-2. Epub 2020 May 26. PMID: 32457482.
40. Schwartz DJ, Langdon AE, Dantas G. Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome. *Genome Med*. 2020 Sep 28;12(1):82. doi: 10.1186/s13073-020-00782-x. Erratum in: *Genome Med*. 2021 Feb 12;13(1):26. PMID: 32988391; PMCID: PMC7523053.
41. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016 Aug 19;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533. PMID: 27541692; PMCID: PMC4991899.
42. Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders. *Clin Microbiol Rev*. 2022 Jan 19;35(1):e0033820. doi: 10.1128/CMR.00338-20. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34985325; PMCID: PMC8729913.
43. Thänert R, Sawhney SS, Schwartz DJ, Dantas G. The resistance within: Antibiotic disruption of the gut microbiome and resistome dynamics in infancy. *Cell Host Microbe*. 2022 May 11;30(5):675-683. doi: 10.1016/j.chom.2022.03.013. PMID: 35550670.
44. Theodosiou AA, Jones CE, Read RC, Bogaert D. Microbiotoxicity: antibiotic usage and its unintended harm to the microbiome. *Curr Opin Infect Dis*. 2023 Oct 1;36(5):371-378. doi: 10.1097/QCO.0000000000000945. Epub 2023 Jul 25. PMID: 37466039; PMCID: PMC10487351.
45. UK Health Security Agency. 30 day all-cause mortality following MRSA, MSSA and Gram-negative bacteraemia and *C. difficile* infections: 2021 to 2022 report; 2023. Available at: <https://www.gov.uk/government/statistics/mrsa-mssa-ande-coli-bacteraemia-and-c-difficile-infection-30-day-all-cause-fatality/30-day-allcause-mortality-following-mrsa-mssa-and-gram-negative-bacteraemia-and-cdifficile-infections-2021-to-2022-report>. [Accessed 26 June 2023].
46. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):407-15. doi: 10.1056/NEJMoa1205037. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23323867.
47. Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol*. 2011 Apr;9(4):233-43. doi: 10.1038/nrmicro2536. Epub 2011 Feb 28. PMID: 21358670.
48. Zhang Z, Wang J, Wang H, Li Y, Jia Y, Yi M, Chen O. Association of infant antibiotic exposure and risk of childhood asthma: A meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2021 Dec 6;14(11):100607. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100607. PMID: 34934469.
49. Zhao Y, Dong BR, Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Aug 24;8(8):CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub4. PMID: 36001877; PMCID: PMC9400717.

### S. M. Tkach<sup>1</sup>, N. V. Kharchenko<sup>2</sup>, A. E. Dorofeev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

## Antibiotic-associated microbiotoxicity and possible ways of its prevention. Review

In recent years, there has been an exponential increase in interest to the human microbiome, a community of living microorganisms that colonize all external and internal surfaces of the body together with their microbial metabolites, organic compounds, and genetic material. Gut microbes are involved in a wide range of physiological functions, including the production of essential vitamins, bile salts, and short-chain fatty acids such as butyrate; they inhibit tumor formation and inflammation, regulate glucose, lipid and energy exchanges; regulate adaptive immunity; play a central role in the development of immune tolerance to microbial and non-microbial antigens and maintenance of the integrity of protective barriers. Resident microbes are important in the production of neurotransmitters including dopamine, serotonin and  $\gamma$ -aminobutyric acid, as well as hormones such as glucagon-like peptide 1 and a complex network of neurological, endocrine and microbial components involved in the homeostasis of the gut–microbiota–brain axis. Numerous studies have established the association between antimicrobial use, microbiome damage, and adverse health outcomes. Recently, by analogy with nephrotoxicity or hepatotoxicity, a new term «microbiotoxicity» has been proposed, which encompasses the unwanted side effects of antibiotics on the patient's microbiome. It is emphasized that clinicians must carefully weigh the benefits of antibiotics in the treatment of infections against their microbiotoxic effects when making individual decisions about prescribing antibiotic therapy. An exception to this is rifaximin, with its atypical antimicrobial effects it is able to induce positive modulation of intestinal microflora, creating a favorable environment for the growth of bacteria useful for the host organism without changing their general composition. The review gives analysis of the role of the microbiome as a complex immunological, endocrine, and neurological ecosystem and the potentially harmful consequences of antibiotic exposure to it.

**Keywords:** human microbiome, antibiotic therapy, microbiotoxicity, rifaximin.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ткач СМ, Харченко НВ, Дорофеев АЕ. Антибіотико-асоційована мікробіотоксичність і шляхи її запобігання. Огляд Український терапевтичний журнал. 2024;1:70-76. <http://doi.org/10.30978/UTJ2024-1-70>.

Tkach SM, Kharchenko NV, Dorofeev AE. Antibiotic-associated microbiotoxicity and possible ways of its prevention. Review. Ukrainian Therapeutic Journal. 2024;1:70-76. <http://doi.org/10.30978/UTJ2024-1-70>. Ukrainian.