Conclusions. The gut microbiota has a substantial impact on the safety profile of pharmaceuticals. Insights into the molecular mechanisms of «drug-microbiome» interactions support the rationale for targeted therapeutic strategies, including the inhibition of specific bacterial enzymes and the restoration of the gut's natural defense mechanisms.

Key words: gut microbiome, dysbiosis, drug-induced GI tract injuries.

Вступ

Розвиток сучасної гастроентерології і фармакології та інтеграція вчення про мікробіом у клінічну практику зумовили еволюцію поглядів на патогенез медикаментозних уражень травного тракту. Розгляд організму людини як єдиної екосистеми з його мікрофлорою (концепція «голобіонта» – надорганізму, що складається з господаря та трильйонів асоційованих мікроорганізмів) дозволяє глибше зрозуміти природу медикаментозних уражень шлунково-кишкового тракту. Стає зрозумілим, що механізми пошкодження слизової оболонки є складнішими і виходять за межі прямої токсичної дії ліків. Традиційні моделі, що пояснювали побічні ефекти ліків виключно їх прямими хімічними властивостями або системною фармакодинамікою (наприклад, системним інгібуванням циклооксигенази), виявилися недостатніми для повного розуміння варіабельності клінічних проявів і механізмів глибокого тканинного пошкодження [1].

Відкриття критичної ролі мікробіому кишківника як метаболічно активного органу дозволило виділити новий вектор досліджень – фармакомікробіоміку. Ця дисципліна вивчає двосторонні взаємодії, при яких лікарські засоби (ксенобіотики) викликають глибокі порушення в архітектурі мікробних спільнот, а бактеріальні ферменти активно модифікують структуру препаратів, змінюючи їх біодоступність та профіль токсичності [2]. Клінічне значення цих процесів важко переоцінити. Медикаментозно індуковані ентеропатії, коліти та мукозити є частою причиною переривання життєво необхідної терапії, зокрема при лікуванні онкологічних захворювань, або призводять до тяжких ускладнень при тривалому прийомі препаратів, таких як інгібітори протонної помпи (ІПП) та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

Дослідження останніх років переконливо демонструють, що такі феномени, як «оралізація» кишкового мікробіому при прийомі інгібіторів протонної помпи, ферментативна реактивація цитостатиків у просвіті кишки або метаболічна «голодовка» колоноцитів на тлі антибіотикотерапії, є не побічними явищами, а центральними ланками патогенезу [3,4].

Мета дослідження

Провести огляд літературних джерел і деталізувати молекулярні механізми, через які зміни таксономічного складу та метаболічної активності кишкового мікробіому ініціюють та підтримують медикаментозно-індуковані ураження ШКТ.

Матеріали та методи

Проведено поглиблений аналіз наукової літератури, присвяченої вивченню взаємодії мікробіому кишківника та уражень ШКТ, індукованих ліками. Пошук інформації здійснювався в міжнародних наукометричних базах: Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCO, The Cochrane Library. Для аналізу відібрано джерела, що описують молекулярні шляхи патогенезу (TLR-сигналінг, метаболізм жовчних кислот, ферментативну кінетику) та результати метагеномного секвенування за останні 10 років.

Результати досліджень

Узагальнення даних літератури свідчить про наявність характерних механізмів мікробіом-опосередкованого ушкодження, притаманних різним класам препаратів – НПЗЗ, інгібіторам протонної помпи, антибіотикам і хіміотерапевтичним засобам.

Ураження тонкої кишки, відоме як НПЗЗ-ентеропатія, являє собою складний багатостадійний процес, який виходить за межі класичної теорії пригнічення синтезу простагландинів. Сучасна гастроентерологія спирається на концепцію «багатоударного» патогенезу, де кишкова мікробіота виступає ключовим фактором реалізації токсичного впливу [1]. Фундаментальним механізмом локальної токсичності є ентерогепатична рециркуляція і бактеріальна трансформація метаболітів. Фармакокінетика карбонових кислотовмісних НПЗЗ, таких як диклофенак, кетопрофен, напроксен або індометацин, передбачає їх глюкуронідацію в печінці за участі ферментів уридин-дифосфат-глюкуроносилтрансфераз (UGT). Утворені ацил-глюкуроніди є неактивними сполуками, що екскретуються з жовчю у дванадцятипалу кишку [1]. Проте у дистальних відділах тонкої кишки ці метаболіти піддаються гідролізу під впливом ферменту глю-

куронідази (GUS), який експресують бактерії родів Escherichia coli, Bacteroides, Clostridium та Eubacterium. Цей фермент еволюційно призначений для розщеплення складних вуглеводів, проте він здатний використовувати глюкуронід ліків як джерело вуглецю. Внаслідок гідролізу глюкуронідазою відбувається відщеплення глюкуронової кислоти, що призводить до вивільнення вихідної, ліпофільної та токсичної молекули НПЗЗ (аглікону) безпосередньо у просвіті кишки [5,6]. Реактивований препарат створює локальні концентрації, що в рази перевищують системні. Внаслідок своєї ліпофільності, вільний НПЗЗ легко проникає в мембрани епітеліоцитів. Усередині клітини препарат діє як протонофор, роз'єднуючи окисне фосфорилювання у мітохондріях. Це призводить до виснаження запасів АТФ, порушення цілісності клітинного цитоскелета та руйнування щільних контактів між ентероцитами [1].

Важливим підтвердженням цієї теорії є експериментальні дані, згідно з якими інгібування бактеріальної глюкуронідази запобігає утворенню виразок без впливу на системну протизапальну дію препарату [5,6]. Це є прямим доказом того, що саме локальна реактивація препарату мікробіотою, а не його системна циркуляція, є основною причиною розвитку ентеропатії.

Патологічний процес також посилюється розвитком дисбіозу: відбувається різке зростання популяції грамнегативних бактерій (родини Enterobacteriaceae) та анаеробів при загальному зниженні бактеріального різноманіття [2]. Грамнегативні бактерії є потужним джерелом ліпополісахариду (LPS). Через пошкоджений епітеліальний бар'єр LPS транслокується у власну пластинку слизової оболонки, де розпізнається Toll-подібними рецепторами 4 типу (TLR4) на поверхні макрофагів та дендритних клітин [2]. Активація сигнального шляху TLR4/MyD88 запускає транслокацію ядерного фактора транскрипції (NF-κB). Це ініціює масивну експресію генів прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіну-1 бета (IL-1β). Хемокіни залучають у вогнище ураження нейтрофіли. Активовані нейтрофіли продукують активні форми кисню (ROS) та протеолітичні ферменти, які викликають некроз тканин і формування глибоких виразок [2].

Серед усіх груп препаратів, що не є антибіотиками, ІПП (омепразол, пантопразол тощо) викликають найбільш глибокі та стійкі зміни мікробіому. Механізм їх впливу базується на зміні фізико-хімічних умов середовища шлунка та тонкої кишки [7]. Шлункова кислота є еволюційним фільтром, що запобігає потраплянню мікроорганізмів з ротової порожнини у нижні відділи ШКТ. Блокування Н+/К+-АТФази парієтальних клітин призводить до стійкого підвищення pH шлунка (>4-5). Це знімає бар'єр для транзиту оральної мікрофлори. Метагеномні дослідження підтверджують феномен «оралізації» кишкового мікробіому: у калі пацієнтів, що приймають ІПП, виявляється значна кількість таксонів, типових для ротової порожнини [3, 7]. До них належать види родів Streptococcus, Rothia, Veillonella, Actinomyces та Haemophilus. Особливо показовим є ріст популяції Streptococcus anginosus та Streptococcus salivarius. Ці мікроорганізми є кислотостійкими лише до певних меж, і підвищення pH створює ідеальні умови для їх виживання та колонізації дистальних відділів [3]. Транслоковані оральні бактерії можуть діяти як оппортуністичні патогени, сприяючи розвитку запалення низької інтенсивності або активуючи утворення запальних мультипротеїнових комплексів, які регулюють вироблення прозапальних цитокінів, у кишковому епітелії.

Гіпохлоргідрія та зміна моторики сприяють розвитку синдрому надмірного бактеріального росту (SIBO) у тонкій кишці. Колонізація тонкої кишки бактеріями товстокишкового типу призводить до передчасної декон'югації жовчних кислот, порушення всмоктування жирів, здуття та діареї [7]. Також ІПП асоціюються з підвищеним ризиком інфекції C.difficile (CDI). Патогенез цього ускладнення пов'язаний зі зміною метаболізму жовчних кислот [8]. У нормі комменсальна мікрофлора (зокрема Clostridium scindens) перетворює первинні жовчні кислоти (холеву) на вторинні (дезоксихолеву). Вторинні жовчні кислоти інгібують проростання спор C.difficile. Під впливом ІПП відбувається зниження чисельності бактерій, що мають ферменти альфа-дегідроксилази, необхідні для цієї трансформації. Накопичення первинних жовчних кислот, особливо таурохолату, є потужним тригером для проростання спор C. difficile, що веде до продукції токсинів A (TcdA) та B (TcdB) і розвитку псевдомембранозного коліту [8].

Антибіотики викликають не лише елімінацію патогенів, але й руйнування функціональ-

них зв'язків між мікробіомом та господарем, що призводить до метаболічного голодування епітелію та порушення бар'єрної функції [4]. Ключовою ланкою патогенезу є знищення популяцій бактерій-продуцентів бутирату, таких як Faecalibacterium prausnitzii, Eubacterium rectale, Roseburia intestinalis, що в свою чергу веде до виникнення дефіциту коротколанцюгових жирних кислот (SCFAs). Бутират (масляна кислота) є критично важливим субстратом для колоноцитів, забезпечуючи до 70% їхніх енергетичних потреб через окислення у мітохондріях [9]. Різке падіння концентрації бутирату викликає «енергетичний колапс», зупинку клітинного циклу та атрофію слизової оболонки. Крім цього, бутират виконує роль сигнальної молекули, що регулює експресію білків щільних контактів. На тлі антибіотикотерапії та дефіциту бутирату відбувається зниження експресії трансмембранних білків: клаудину-1 (Claudin-1), що відповідає за селективність бар'єру; оклюдину (Occludin), що забезпечує структурну цілісність контакту і ZO-1 (Zonula Occludens-1): внутрішньоклітинного білку, що зв'язує мембранні компоненти з актиновим цитоскелетом [4].

Механізми порушення бар'єрної функції охоплюють кілька ключових ланок. Дефіцит коротколанцюгових жирних кислот призводить до пригнічення AMPK-шляху, енергетичного сенсора клітини, активація якого є критичною для формування та підтримання апікальних міжклітинних контактів [4]. Крім того, дисбіотичні зміни стимулюють мітохондріальний оксидативний стрес, який активує NLRP3-залежний цитозольний запальний комплекс. Це спричиняє дозрівання каспази-1 та підвищене вивільнення цитокінів IL-1β та IL-18, що, у свою чергу, індукує піроптоз епітеліальних клітин [9].

Порушення бар'єрної функції кишківника створює передумови для ще одного важливого мікробіом опосередкованого процесу – хіміотерапевтичного мукозиту. Він є складним багатокомпонентним ушкодженням слизової оболонки, патогенез якого доцільно розглядати крізь призму концептуальної моделі TIMED (Translocation, Immunity, Metabolism, Enzymatic degradation, Dysbiosis) [10]. Одним із найкращих прикладів мікробіом-опосередкованої токсичності є іринотекан (CPT-11), для якого критичним механізмом ушкодження виступає ферментативна деградація. Препарат у печінці перетворюється на активний метаболіт SN-38, що далі інактивується шляхом глюкуронідації до SN-38G і виділяється з жовчю. У просвіті кишківника бактеріальні β-глюкуронідази, зокрема продукувані E. coli та Clostridium, гідролізують SN-38G, знову перетворюючи його на токсичний SN-38 [11]. Локальне накопичення SN-38 зумовлює виражене ушкодження епітелію та розвиток відстроченої діареї, а індивідуальні варіації мікробіомного складу, і передусім рівень продуцентів β-глюкуронідази, визначають ступінь чутливості пацієнта до цього ускладнення [6].

Важливою ланкою патогенезу є також імунна дисрегуляція, яка формується у відповідь на хіміотерапевтичні агенти, такі як 5-фторурацил або метотрексат. Первинний цитотоксичний вплив цих препаратів спричиняє апоптоз клітин крипт і вивільнення DAMP-молекул, тоді як порушення бар'єрної функції сприяє транслокації бактеріальних PAMPs – LPS, флагеліну та CpG-ДНК. Ці сигнальні молекули взаємодіють із TLR-2, TLR-4, TLR-5 та TLR-9, активуючи каскад TLR4/MyD88/NF-κB та спричиняючи значне підвищення синтезу TNF-α, IL-1β та IL-6. Така гіперактивація імунної відповіді, що відповідає фазі ампліфікації мукозиту, посилює клітинний апоптоз, пригнічує регенерацію стовбурових клітин і може призводити до системної токсичності. Втручання, спрямовані на модуляцію цього шляху, зокрема трансплантація фекальної мікробіоти демонструють потенціал у зниженні тяжкості мукозиту [12].

Не менш важливою складовою є вплив мікробіоти на метаболізм лікарських засобів. Окрім реакцій глюкуронідації, певні бактерії здатні прямо модифікувати структуру препаратів, змінюючи їхню активність. Наприклад, бактерія Eggerthella lenta інактивує серцевий глікозид дигоксин, відновлюючи його лактонове кільце, що вимагає корекції дози залежно від наявності цієї бактерії у пацієнта [13,14]. Хоча подібні особливості мікробного метаболізму не є прямою причиною мукозиту, однак наочно демонструють значний вплив мікробіому на фармакокінетику та міжіндивідуальну варіабельність відповіді на терапію.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що кишкова мікробіота є ключовим модератором медикаментозної гастроінтестинальної токсичності. Взаємодія у системі «препарат–мікробіом» характеризується реципрокністю: фармакотерапія індукує структурно-функціональні зміни мікрофлори, які, зі свого

боку, модулюють токсикокінетику ліків, визначаючи локалізацію та тяжкість уражень. В основі цих процесів лежать механізми ферментативної реактивації метаболітів (зокрема, за участі бактеріальних β-глюкуронідаз), зниження колонізаційної резистентності та бар'єрної функції, а також стимуляція TLR-опосередкованого запалення.

Розуміння цих патогенетичних ланок обґрунтовує доцільність персоніфікованої корекції мікробіому як складової супровідної терапії. Використання інгібіторів бактеріальних ферментів, пробіотичних штамів із доведеною ефективністю та методів фекальної трансплантації мікробіоти є перспективним напрямом профілактики ятрогенних ускладнень. Впровадження принципів фармакомікробіоміки у клінічну практику дозволить прогнозувати ризики токсичності та оптимізувати схеми лікування, підвищуючи загальну безпеку фармакотерапії.

Висновки

1. Кишкова мікробіота відіграє роль ключового метаболічного посередника у розвитку медикаментозної токсичності, що реалізується через взаємний вплив ксенобіотиків та кишкової екосистеми.

2. Встановлено, що механізми пошкодження залежать від фармакологічної групи: нестероїдні протизапальні засоби та хіміопрепарати діють через повторну активацію токсичних метаболітів, антибіотики викликають енергетичний дефіцит слизової оболонки, а інгібітори протонної помпи порушують колонізаційну резистентність кишківника.

3. Порушення бар'єрної функції кишківника та транслокація бактеріальних антигенів запускають каскад імунних реакцій через активацію TLR-рецепторів, що спричиняє викид прозапальних цитокінів та посилює пошкодження тканин.

4. З'ясування молекулярних основ взаємодії у системі «ліки–мікробіом» обґрунтовує впровадження нових терапевтичних стратегій, таких як застосування пробіотиків, інгібіторів бактеріальних ферментів і трансплантація фекальної мікробіоти, що є перспективним шляхом профілактики та лікування медикаментозних уражень кишківника.

REFERENCES

1. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology. 2018;154(3):500-514. doi:10.1053/j.gastro.2017.10.049
2. Maseda D, Ricciotti E. NSAID-gut microbiota interactions. Front Pharmacol. 2020;11:1153. doi:10.3389/fphar.2020.01153
3. Yuan X, Zhang N, Shi Y, et al. Proton pump inhibitors alter gut microbiota by promoting oral microbiota translocation: a prospective interventional study. Clin Transl Gastroenterol. 2024;15(3):e00668. doi:10.14309/ctg.0000000000000668
4. Feng Y, Huang Y, Wang Y, et al. Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy. PLoS One. 2019;14(6):e0218384. doi:10.1371/journal.pone.0218384
5. Liang X, Bittinger K, Li X, et al. Bidirectional interactions between indomethacin and the murine intestinal microbiota. Elife. 2015;4:e08973. doi:10.7554/eLife.08973
6. Bhatt AP, Wallace BD, Mhekora BS, et al. Targeted inhibition of gut bacterial β-glucuronidase activity enhances anticancer drug efficacy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(13):7374-7381. doi:10.1073/pnas.1918095117
7. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. Gut. 2016;65(5):740-748. doi:10.1136/gutjnl-2015-310376
8. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, et al. Proton pump inhibitors and C. difficile infection risk: a review. World J Gastroenterol. 2017;23(35):6500-6515. doi:10.3748/wjg.v23.i35.6500
9. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. Front Immunol. 2019;10:277. doi:10.3389/fimmu.2019.00277
10. Secombe KR, Coller JK, Gibson RJ, et al. Understanding chemotherapy-induced intestinal mucositis and strategies to improve gut resilience. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2020;319(5):G500-G513. doi:10.1152/ajpgi.00380.2020
11. Wallace BD, Wang H, Lane KT, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. Science. 2010;330(6005):831-835. doi:10.1126/science.1191175

12. Ma Y, Li X, Wang Z, et al. Fecal microbiota transplantation induced by Wumei Pills improves chemotherapy-induced intestinal mucositis in BALB/c mice by modulating the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway. J Ethnopharmacol. 2024;319(Pt 2):117890. doi:10.1016/j.jep.2024.117890
13. Haiser HJ, Seim S, Balskus A, Turnbaugh PJ. Mechanistic insight into digoxin inactivation by Eggerthella lenta augments our understanding of its pharmacokinetics. Gut Microbes. 2013;4(2):107-114. doi:10.4161/gmic.23444
14. Koppel N, Maini Rekdal V, Balskus AN. Discovery and characterization of a prevalent human gut bacterial enzyme sufficient for the inactivation of a family of plant toxins. Elife. 2018;7:e33953. doi:10.7554/eLife.33953

Отримано 14.10.2025 р.