



ARTICLE INFO

Received: 24th March 2024

Accepted: 30th March 2024

Online: 31th March 2024

KEYWORDS

Antibiotic resistance, intestinal
microbiota, pathogen
colonization, Bacteroides,
Firmicutes, Clostridium difficile.

ANALYTICAL ASSESSMENT OF THE EFFECT OF LONG- TERM ANTIBIOTIC THERAPY ON A GROUP OF INTESTINAL BACTERIA

Nigora Kushnazarova Asomutdinovna

Li Larisa Timofeevna

Murod Ishmurodov Bakhromovich

Raida Mirzaeva Utkurovna

Malokhat Xakhimova Sayfutdinovna.

Tashkent Scientific Research Institute of Vaccines and Serums

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10902890>

ABSTRACT

The gut microbiota is known to influence several factors, including antibiotics, and plays an important role in host health. However, due to the use of antibiotics, changes in the composition of microorganisms can harm the health of the host. These changes include a decrease in microbial diversity, changes in the functions of the microbiota, and the creation and reproduction of antibiotic-resistant strains that make them more susceptible to infections by pathogens such as Clostridioides difficile. Antibiotic resistance is a global crisis, and as the use of antibiotics continues to grow over time, there is a need to study their effects on the microbiota and human health. This presented review briefly discusses the negative effects of antibiotics on the gut microbiota and, consequently, on human health, and suggests alternative ways to use antibiotics.

UZOQ MUDDATLI ANTIBIOTIKOTERAPIYANING ICHAK BAKTERIYALARI GURUHIGA TA'SIRINI TAHLILYI BAHOLASH

Kushnazarova Nigora Asomutdinova

Li Larisa Timofeevna

Ishmurodov Murod Baxromovich

Mirzaeva Raida Utkurovna

Xakimova Maloxat Sayfutdinovna

Toshkent Vaksina va Zardoblar ilmiy tekshirish instituti

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10902890>

ARTICLE INFO

Received: 24th March 2024

Accepted: 30th March 2024

Online: 31th March 2024

KEYWORDS

ABSTRACT

Ma'lumki, ichak mikrobiotasi bir qancha omillarga, shu jumladan antibiotiklarga ta'sir qiladi va xo'jayinning sog'ligi uchun muhim rol o'ynaydi. Antibiotiklarni



Antibiotikka chidamlilik, ichak mikrobiotasi, patogenlar kolonizatsiyasi, Bacteroides, Firmicutes, Clostridium difficile.

qo'llash tufayli esa mikroorganizmlar tarkibidagi o'zgarishlar xo'jayinning sog'lig'iga zarar yetkazishi mumkin. Ushbu o'zgarishlar mikroblarning xilma-xilligini kamaytirish, mikrobiota funksiyalarining o'zgarishi va antibiotiklarga chidamli shtammlarni yaratish va ko'paytirishni o'z ichiga oladi, bu esa clostridioides difficile kabi patogenlar bilan infeksiyaga ko'proq moyil qiladi. Antibiotiklarga qarshilik global inqirozni anglatadi va antibiotiklardan foydalanish vaqt o'tishi bilan o'sishda davom etar ekan, ularning mikrobiota va inson salomatligiga ta'sirini o'rganish zarurati tug'iladi. Ushbu taqdim etilgan sharhda antibiotiklarning ichak mikrobiotasiga va shuning uchun inson sog'ligi uchun salbiy ta'siri qisqacha muhokama qilingan va shuningdek antibiotiklardan foydalanishning muqobil usullarini taklif qilingan.

Dolzarbli. Yuqumli kasalliklarning ko'lami ortib borayotgan bugungi kunda ushbu kasalliklarni davolashda antibakterial faollikka ega bo'lgan dori vositalari asosiy tanlov preparatlari hisoblanadi. Aynan antibiotiklarning kashf etilishi davolashning yangi bosqichini boshlab berish bilan bir qatorda millionlab insonlarning hayot sifati yaxshilanishi va yuzaga kelishi mumkin bo'lgan asoratlar tufayli o'lim miqdorining kamayishiga ham olib keldi. Biroq, antibiotiklarni suistemol qilish yoki ulardan nazoratsiz foydalanilinish ushbu dori vosilalariga nisbatan chidamli bakteriyalar tarqalishini oshirishi mumkin. Bu esa nekrozlanadigan enterokolit, bronxial allergiya va astma, ortiqcha vazn hamda autoimmun kasalliklar xavfini oshirishdek qisqa yoki uzoq muddatli salbiy oqibatlarga olib kelishi kabi global muammolarning yuzaga kelishiga sabab bo'lmoqda [1, 2, 3, 4]. Ta'kidlash joizki, antibiotiklar bilan davolashda yuzaga keladigan nojo'ya ta'sirlar ichak disbiozi bilan bevosita bog'liq bo'lib, aynan ichak mikrobiotasi muvozanati, me'da-ichak yo'lining nerv-mushak funksiyalarini boshqaradigan ichak asab tizimining yaxlitligini ta'minlaydi [5,6]. Ma'lumki, ichak mikrobiotasi organizmda, shu jumladan ovqat hazm qilish, energiya almashinuvi va yallig'lanishga, endokrin, asab va immunitet yo'llarini modulyatsiya kabi ko'plab asosiy funksiyalarga ta'sir ko'rsatadi. Ichakdagi bakteriyalar guruhining tarkibi va murakkabligi har bir odam uchun individual bo'lib, ichakning turli qismlarida sezilarli darajada farqlar mavjud bo'lsada, tashqi ta'sirlarga o'xshash yoki bir xil darajada qarshilik ko'rsatadi. Shu sababli ham, hattoki qisqa muddatli antibiotiklar bilan davolash ham ichak mikrobiotasini uzoq muddatli muqobil disbiyotik holatlarga o'tkazishi tufayli turli kasalliklarning rivojlanishi va kuchayishiga zamin hozirlaydi. Aynan antibiotiklar qo'llanilganda ichakdagi mikrobiota turlarining tarkibi va miqdori o'zgarishiga, bu esa metabolizmning o'zgarishiga, ichakning kolonizatsiyaga moyilligining oshishiga va bakteriyalarning antibiotiklarga chidamliligini rag'batlantirishga olib keladi [7, 8, 9, 10].



Shunday qilib, me'da-ichak yo'li mikrobiotasida mikroblarga qarshi vositalarni terapevtik yoki profilaktik qo'llash mikrobial muvozanatning buzilishiga olib keladi va yuzaga kelgan o'zgarishlarning darajasi, mikrobiota ekologik muvozanatining yo'qolishi hamda preparatning tabiati va farmakokinetik xususiyatlariga bog'liq bo'ladi. Antibiotikka qarshi dori vositalari ta'sirida rivojlangan disbiozda ichak bakterial tarkibining taksonomik va funksional xilma-xilligi kabi umumiy xususiyatlari yo'qolishi natijasida mikroblarga qarshilik qilish qobiliyatining pasayishi tufayli patogenlar kolonizatsiyasi xavfining ortishi bilan birga keladi [10]. Shuni alohida aytish joizki, bugungi kunda asosan og'iz orqali qabul qilinadigan antibiotiklar ulardan foydalanish ichak mikrobiotasini buzib, ichakda patogen bakteriyalar kolonizatsiyasi xavfini oshirsada og'ir bakterial infeksiyalar uchun tanlangan terapiya bo'lib qolmoqda. Bu esa o'z navbatida, antibiotiklar ta'sirida mikrobiotaning buzilishi bilan bog'liq kasalliklar haqidagi tushunchalarni, xususan ushbu o'zgarishlar antibiotiklarning ichak mikrobiotasidagi ta'sirining vaqtinchalik yoki doimiylik bilan bog'liqligini uzil kesil hal qilish muammosi dolzarb hisoblanadi. Bundan tashqari, ushbu og'iz orqali qabul qilinadigan antibiotiklarning ichak mikrobiotasiga uzoq muddatli salbiy ta'sir ko'rsatishini va antibiotiklarga chidamli bakterial shtammlarning rivojlanishiga yordam berishini aniqlash ham muhim jihat hisoblanadi [11, 12, 13, 14].

Ushbu taqdim etilgan tahlildan **asosiy maqsad** tibbiyot amaliyotida turli patologiyalarda qo'llanilayotgan antibiotikka qarshi dori vositalari ta'siri natijasida ichak mikrobiotasida yuzaga keladigan o'zgarishlar, ularning darajasi hamda bartarf etish bo'yicha qisqacha adabiyotlar sharhini o'tkazishdan iborat.

Ichak mikrobiotasining meyoriy ko'rsatkichlari. Ichak mikrobiotasi va inson salomatligi o'rtasidagi uzviy bog'liqlik mavjud bo'lib, sog'lom ichak florasida xo'jayining umumiy salomatligini ta'minlash uchun ko'p jihatdan mas'ul tarkibiy qism hisoblanadi. Insonning barcha a'zo va to'qimalarida xususan, epiteliy hujayralarida, og'iz bo'shlig'ida, nafas yo'llarida, ichak tizimida va tananing boshqa shilliq qavatlarida bakteriyalar, zamburug'lar va arxeyalar kabi mikroorganizmlar aralashmasidan iborat bo'ladi. Inson ichagida joylashgan me'yoriy mikrobiota *Bacteroides* va *Firmicutes*ga ajratiladigan ikkita asosiy turdan iborat bo'lib, yangi tug'ilgan chaqaloqlarda ichak mikrobiotasi tasodifiy ko'rinishga ega bo'lsa-da, 3 yoshdan boshlab kattalar florasiga o'xshay tuzilsih namoyon qila boshlaydi. Biroq, insonning butun umri davomida me'da – ichak yo'lining boshlang'ich qismidan boshlab oxirgi qismlarigacha mikrob tarqalishida vaqtinchalik va har bir yuza yoki bo'shliq uchun xos o'zgarishlar yuzaga kelib boradi. Ma'lumki, me'da-ichak yo'lida joylashgan bakterial hujayralar miqdori inson oragnizmini tashkil etuvchi hujayralar miqdoridan 10 martagacha ko'p bo'ladi va aynan me'da-ichak yo'lida yashovchi bakteriyalar tomonidan kodlangan genlar esa inson genlari miqdoridan 100 baravar ko'pligi ta'kidlangan [5, 6, 7, 8].

Ichak mikrobiotasining asosiy vazifalari. Ichak mikrobiotasining vazifalari turli tuman bo'lib, ular yoshga bog'liq ravishda shakllanib boradi va ushbu vazifalar tufayli inson organizmidagi deyarli barcha jarayonlar me'yoriy kechadi. Birinchi navbatda ichak mikroflorasida ichak shilliq qavatining tuzilish yaxlitligini ta'minlaydi, aynan shilliq qavatning yaxlitligi ichakning asosiy vazifalarini me'yoriy bajarish uchun eng muhim jihati hisoblanadi. Ichaklarda oziq moddalar almashinuvida, ksenobiotiklar va dori vositalarining almashinuvida va ulardan vitaminlar va fermentlar kabi muhim oziq elementlarining so'rilishida ham ichak



mikrobiotasining faoliyati muhim o'rin tutadi. Yuqorida ta'kidlangan vazifasiga qo'shimcha ravishda ksenobiotiklar va dori vositalarining almashinuvida ham ishtirok etadi. Organizmni patogenlardan himoya qiladi, mikroblarga qarshi zarur peptidlarni ishlab chiqaradi, tug'ma va adaptiv immunitet tizimida hamda qisqa zanjirli yog' kislotalarini sintez qilishda faol rol o'ynaydi. Shuningdek, ichak mikrobiotasi kognitiv va xulq-atvor funksiyalarida ham muhim ahamiyat kasb etadi, immunomodulyatsiyada va patogenlardan himoya qilishda o'ziga xos funksiyani bajaradi. [9, 10, 11, 12].

Ichak mikrobiotasining shakllanishi va uning tarkibini o'zgarish sabablari. Oddiy ichak mikrobiotasini shakllantirishda tug'ruq usuli (tabiiy yoki kesarcha kesish orqali); go'daklik davrida oziqlanish usuli; atrof-muhit ta'siri yoki antibiotiklar va antibiotiklarga o'xshash molekulalardan foydalanish kabi bir qator omillar muhim rol o'ynaydi. Biroq, antibiotiklardan foydalanish ichakning normal sog'lom mikrobiotasini uzoq muddatli o'zgartirish va qarshilik genlarini gorizonttal ravishda o'tkazishdek asosiy muammosi yuzaga kelishiga sabab bo'ladi. Bu esa o'z navbatida ko'plab dori vositalarga chidamli genofondga ega bo'lgan organizmlar rezervuarining shakllanishiga olib kelishi mumkin. Ichak mikrobiotasidagi o'zgarishlar antibiotiklarning ta'sir qilish mexanizmlarini va ichak mikrobiotasining disbiozi turli bakterial guruhlar o'rtasida raqobatga olib kelishi mumkin. Xususan, antibiotiklar bilan davolashda *Enterococcus* miqdorining ko'payishi kuzatiladi, bu esa o'z navbatida *Lactobacillus* kabi probiotiklar bilan bog'liq tug'ilish miqdorining kamayishi bilan birga kechadi. Ayniqsa ampitsillin, vankomitsin, metronidazol va neomitsin kabi antibiotiklarni uzoq muddatli salbiy ta'sir ko'rsatishi va ichak mikrobiotasining xilma-xilligida qaytarilmas o'zgarishlarga olib kelishi va shu bilan birga inson organizmida ham kasallik yuzaga kelish xavfini oshirishi ta'kidlangan [11, 12, 13]. Odatda ko'p miqdorda yog' yoki shakar iste'mol qilish yoki harakatsiz turmush tarzi kabi boshqa omillar tufayli disbioz yuzaga keladi. Oddiy ichak mikrobiotasining nomutanosibliyi yallig'lanishli ichak kasalliklari va ichak ta'sirlanish sindromi kabi oshqozon-ichak kasalliklari, shuningdek, semirish, 2-toifa diabet va atopiya kabi kasalliklarning kengroq tizimli namoyon bo'lishi bilan bog'liq [26, 27].

Antibakterial faollikka ega dori vositalarining ichak mikrobiotasiga ta'siri. Antibiotiklardan foydalanishda asosiy ikki jihatga e'tibor qaratish zarur chunki aynan antibiotiklarning ta'siri patologik va foydali mikroblarni bexosdan yo'q qilishdek ikki qirrali bo'ladi. Ularning normal mikrofloriga salbiy ta'siri ichak mikrobiotasi muvozanatining yo'qolishiga yoki disbakterioz deb ataladigan va patogen mikroblarning ko'payishiga olib keladi. Antibiotiklarning ichak mikrobiotasiga ta'sirini o'rganish borasida olib borilgan tadqiqot ishlarining natijalari ham buni tasdiqlaydi. Bunda antibiotiklarning mikrobiotaga ta'sirining natijasida yo'g'on ichakdagi safro kislotalari va serotoninning ikkilamchi metabolizmiga ta'sir qiladi, bu esa o'z navbatida ichak harakatining kechikishiga olib keladi va mikrobiotaning yana ham kamayishiga olib keladi. Xususan, Klindamitsin bakteroidlar xilma-xilligini tiklanishiga to'siqlik qilib, uzoq davom etadigan xususan, 2 yil davom etadigan mikrobiotada o'zgarishlarni keltirib chiqaradi. Shu sababli ham *Helicobacter pylori* ni davolash jarayonida klaritromitsindan foydalanish *Actinobacteria* populyatsiyasining kamayishiga olib keladi va siprofloksatsin esa *Ruminokokk* populyatsiyasining kamayishiga olib kelishi ko'rsatilgan. Vankomitsin esa C infeksiyasini davolashning eng optimal tanlaovi hisoblansada boshqa antibiotiklar singari, u ham ichak mikrobiotasida jiddiy o'zgarishlarni



keltirib chiqaradi, bu esa takroriy *C. difficile* infeksiyasiga olib keladi yoki *E. coli* patologik shtammlarining o'sishini rag'batlantiradi. Shuningdek, davolash chora tadbirlarida Vankomitsin, dan foydalanish *Bacteroidetes* kabi ichak mikrobiotalarining ko'pchiligining kamayishiga olib keladi va bu *Proteobacteria* turlarining ko'payishi bilan bog'liq ravishda *Bacteroidetes*, *Fuminococcus* va *Faecalibacterium* sonining kamayishiga sabab bo'lishi mumkin. Shuni ham alohida ta'kidlash kerakki, antibiotiklarni qabul qilishning ichak mikrobiotasiga va tiklanish vaqtiga o'ziga xos ta'siri, har bir insondagi individual mikrobiom tuzilishga va davolanishdan oldin ichak mikrobiotasidagi o'zgarishlarning holatiga bevosita bog'liq bo'ladi [8-14].

Muhokama. Ichak mikrobiotasi rivojlangan metabolik o'zaro bog'liqlik tarmoqlari atrofida tashkil etilgan murakkab jamoadir. Yaxshi tashkil etilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ichak mikrobiotasi inson tanasining normal rivojlanishi va ishlashi uchun juda muhimdir. Ular adaptiv immunitet tizimining yetukligi uchun ayniqsa muhimdir. Antibiotiklar ichak mikrobiotasiga bir qator salbiy oqibatlariga olib kelishi mumkin, masalan, turlarning xilma-xilligi pasayishi, metabolik faollikning o'zgarishi va antibiotiklarga chidamli organizmlarni tanlash, natijada antibiotiklar bilan bog'liq diareya va takroriy *C difficile* infeksiyalari kabi keyingi ta'sirlar paydo bo'ladi [6-10].

Trillionlab mikroblar inson tanasida, ayniqsa oshqozon-ichak traktida xo'jayin bilan o'zaro manfaatli munosabatlarda yashaydi. Boshqa funksiyalarni bajarishdan tashqari, ichak mikrobiomasi hazm bo'lmaydigan substratlarni fermentatsiyalashda va foydali mikroblarning ko'payishida muhim rol o'ynaydi. Ushbu mikroblar patogen mikroblarning o'sishini to'xtatish uchun qisqa zanjirli yog' kislotalari va boshqalar kabi muhim mikroblarga qarshi metabolitlarni ishlab chiqaradi. Kolonizatsiya qarshiligi mexanizmi ichak mikrobiotasi tomonidan patogenlarning kolonizatsiyasini oldini olish uchun ishlatilishi mumkin. Rezistorlarning keng doirasi foydali va patogen mikroblarda uchraydi. Antibiotiklarning foydali yoki dushman ichak mikrobiotalariga ta'siri kolonizatsiya qarshiligiga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan qarshilik reaksiyasini keltirib chiqarishi mumkin. Probiyotiklar va prebiyotiklardan foydalanish bilan birgalikda turmush tarzini oqilona o'zgartirish, ayniqsa *Clostridium difficile*, yallig'lanishli ichak sindromi, jigar kasalliklari va yo'g'on ichak saratoni bilan bog'liq diareya bilan og'rikan bemorlarda normal ichak florasini tiklaydi. Najas mikroblarini transplantatsiya qilish ichak bilan bog'liq ko'plab kasalliklar uchun muhim terapevtik vositadir. Shunday qilib, turli xil kasalliklarda ichak mikroflorasining xususiyatlarini tushunish yangi terapevtik maqsadlarni topishga imkon beradi. Inson ichak mikrobiotasi butun dunyoda tan olingan prognostik, diagnostik va terapevtik salohiyatga ega [10-15].

Xulosalar. Shunday qilib, gomeostazni va patogenlarga kolonizatsiya qarshiligini saqlab qolish uchun murakkab va barqaror mikroorganizmlardan tashkil topgan ichak mikrobiotasi xo'jayin bilan chambarchas bog'liq. Ushbu nozik muvozanatning buzilishi natijasida kasallikning namoyon bo'lishi kuchayadi. Batafsil mexanizmlar va to'g'ridan-to'g'ri dalillar yo'qligi sababli, patogenning ichak mikrobiotasi kolonizatsiyasining oldini olishning asosiy mexanizmlari munozarali bo'lib qolmoqda. Kasalliklarning patogen va patofiziologik elementlarini aniqlash va yanada samarali davolanishni yaratish uchun kommensal mikrobiotaning xost bilan o'zaro ta'sirini yaxshiroq tushunish kerak.



References:

1. Bernabè G, Shalata MEM, Zatta V, Bellato M, Porzionato A, Castagliuolo I, Brun P. Antibiotic Treatment Induces Long-Lasting Effects on Gut Microbiota and the Enteric Nervous System in Mice. *Antibiotics*. 2023; 12(6):1000. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061000>
2. Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C. *et al.* Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* **1**, 56–66 (2007). <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>
3. Kathleen Lange, Martin Buerger, Andreas Stallmach, Tony Bruns. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis* (2016) 34 (3): 260–268. <https://doi.org/10.1159/000443360>
4. Hidaya Aliouche, The Effect of Antibiotics on the Gut Microbiome. <https://www.news-medical.net/health/The-Effect-of-Antibiotics-on-the-Gut-Microbiome.aspx>
5. Huang C, Feng S, Huo F, Liu H. Effects of Four Antibiotics on the Diversity of the Intestinal Microbiota. *Microbiol Spectr*. 2022 Apr 27;10(2):e0190421. doi: 10.1128/spectrum.01904-21.
6. Buffie CG, Jarchum I, Equinda M, Lipuma L, Gobourne A, Viale A, Ubeda C, Xavier J, Pamer EG. 2012. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect Immun* 80:62–73. doi: 10.1128/IAI.05496-11
7. Lewis BB, Buffie CG, Carter RA, Leiner I, Toussaint NC, Miller LC, Gobourne A, Ling L, Pamer EG. 2015. Loss of microbiota-mediated colonization resistance to *Clostridium difficile* infection with oral vancomycin compared with metronidazole. *J Infect Dis* 212:1656–1665. doi: 10.1093/infdis/jiv256
8. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 7;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
9. Premalatha Pushpanathan, Gifty Sara Mathew, Sribal Selvarajan, Krishna G. Seshadri, Padma Srikanth, Gut Microbiota and Its Mysteries, *Indian Journal of Medical Microbiology*, Volume 37, Issue 2, 2019, Pages 268-277, https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_19_373
10. Jalanka-Tuovinen J, Salonen A, Nikkilä J, Immonen O, Kekkonen R, Lahti L, et al. (2011) Intestinal Microbiota in Healthy Adults: Temporal Analysis Reveals Individual and Common Core and Relation to Intestinal Symptoms. *PLoS ONE* 6(7): e23035. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023035>
11. Yadav, S., Jha, R. Strategies to modulate the intestinal microbiota and their effects on nutrient utilization, performance, and health of poultry. *J Animal Sci Biotechnol* 10, 2 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40104-018-0310-9>
12. Vicentini, F.A., Keenan, C.M., Wallace, L.E. et al. Intestinal microbiota shapes gut physiology and regulates enteric neurons and glia. *Microbiome* 9, 210 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01165-z>
13. Ramnani et al. (2012) Ramnani P, Chitarrari R, Tuohy K, Grant J, Hotchkiss S, Philp K, Campbell R, Gill C, Rowland I. In vitro fermentation and prebiotic potential of novel low molecular weight polysaccharides derived from agar and alginate seaweeds. *Anaerobe*. 2012;18(1):1–6. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.08.003.



14. Shah T, Baloch Z, Shah Z, Cui X, Xia X. The Intestinal Microbiota: Impacts of Antibiotics Therapy, Colonization Resistance, and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 20;22(12):6597. doi: 10.3390/ijms22126597.
15. 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.