

Б.М. Галкін, Т.О. Філіпова

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна,
тел.: +380482635761 e-mail: bgalkin@ukr.net

БІОТРАНСФОРМАЦІЯ КСЕНОБІОТИКІВ МІКРОБІОТОЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ЇЇ НАСЛІДКИ ДЛЯ ЛЮДИНИ

В огляді представлені дані сучасних джерел літератури про біотрансформацію ксенобіотиків мікробіотою шлунково-кишкового тракту людини. Приведені основні ензими, які беруть участь у біотрансформації. Показана роль біотрансформації ензимів мікробіоти у активації та пригнічення лікарських засобів, детоксикації та токсикації чужорідних сполук та важких металів.

Ключові слова: кишкова мікробіота, біотрансформація ксенобіотиків, ензими, барвники, важкі метали, лікарські препарати

За останні кілька десятиліть вивчення біотрансформації ксенобіотиків кишковою мікробіотою, показало, що останні мають більшу кількість метаболічних шляхів, ніж сам організм. Відмінності трансформації різних сполук в організмі людини та бактерій ґрунтуються не тільки на більшій різноманітності ензимів, присутніх у складному і мінливому співтоваристві мікроорганізмів, але також і в зовнішньому середовищі, яке формувало умови для виникнення певних механізмів у бактерій. Якщо метаболізм ксенобіотиків у людини розвивався, щоб полегшити безпосереднє виведення цих сполук, то бактеріальна трансформація чужорідних сполук і їх метаболітів використовується для синтезу поживних речовин і виробництва енергії. Бактеріальний метаболізм може регулювати метаболізм людини та змінювати фармакокінетичні, фармакодинамічні властивості ксенобіотиків і пов'язаних з ними метаболітів.

Діапазон ксенобіотиків, які трансформуються мікробіотою кишечника вражає. Кишкові мікроорганізми трансформують багато класів поживних речовин, в тому числі складні поліцукриди, білки, ліпіди і фітохімічні сполуки. Ці метаболічні реакції дуже корисні для організму, також вони впливають на сприйнятливості людей до хвороб. Кишкова мікробіота також здатна трансформувати промислові хімікати і забруднювальні речовини, змінюючи їх токсичність і тривалість перебування в організмі. Аналогічним чином, бактеріальні перетворення лікарських препаратів можуть змінити їх фармакокінетичні властивості та брати участь у активації проліків і це може приводити до



небажаних побічних ефектів або втрати ефективності лікарських препаратів [1].

Більшість реакцій біотрансформації ксенобіотиків в організмі людини відбувається у шлунково-кишковому тракті. Відділи шлунково-кишкового тракту характеризуються різною фізіологією епітеліальних клітин, рН, рівнями кисню і вмістом поживних речовин, що зумовлює різні умови середовища існування для мікроорганізмів і впливає на типи метаболічних процесів, які в цих відділах відбуваються [2, 3]. Сотні різних видів мікроорганізмів колонізують епітелій кишківника. Хоча обов'язкові анаероби, такі як *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, зазвичай є переважальними мікроорганізмами у них присутня індивідуальна мінливість у складі мікробіотної спільноти [4].

Різні сполуки, які потрапляють через шлунково-кишковий тракт до тонкого кишечника, модифікуються травними ензимами та поглинаються тканинами організму. Ксенобіотики, які легко адсорбуються, проходять між або через кишкові епітеліальні клітини, можуть бути метаболізовані ензимами людини перед транспортуванням в печінку через портальну вену. Після контакту з великою кількістю метаболічних ензимів печінки, ксенобіотики і їх метаболіти попадають в тканини організму та можуть викликати різні ушкодження. Навпаки, сполуки, які вводяться внутрішньовенно негайно попадають у системний кровотік та обходять метаболічні перетворення у печінці.

Чужорідні сполуки в циркуляційній системі в кінцевому підсумку додатково метаболізуються та виводяться з організму, або через жовчний канал назад в просвіт кишечника, або через нирки. Метаболіти, повернуті в кишковий просвіт, можуть продовжувати рух в товсту кишку, де в кінцевому підсумку вони будуть виявлені в фекаліях, або можуть бути реабсорбовані через клітини кишківника, потрапляючи в систему ентеропатичної циркуляції.

Таким чином, ксенобіотики можуть зустрічатися з кишковою мікробіотою шляхом проходження різних маршрутів. На відміну від сполук, які абсорбуються в тонкому кишечнику, погано всмоктувані ксенобіотики продовжують проникати з тонкої кишки в товсту кишку і можуть трансформуватися мікроорганізмами, що живуть в цьому відділі кишкового тракту. Легко абсорбовані сполуки та речовини, що вводяться іншими шляхами (наприклад, внутрішньовенна ін'єкція), також можуть трансформуватися кишковою мікробіотою через жовчну екскрецію. Продукти бактеріального метаболізму в кишечнику можуть поглинатися в організмі люди і циркулювати систематично, або взаємодіяти локально з епітеліальними клітинами, що вистилають шлунково-кишковий тракт. В кінцевому рахунку, ці бактеріальні метаболіти виділяються з фекаліями або фільтруються нирками і видаляються з сечею [5].

На відміну від мікроорганізмів навколишнього середовища, мікроорганізми кишково-шлункового тракту метаболізують ксенобіотики тільки шляхами гідролізу та відновлення [6]. У мікроорганізмів навколишнього середовища багатший спектр шляхів метаболізму чужорідних сполук, якими користуються аероби та анаероби. Найчастіше це призводить до повної біодеградації, чи мінералізації ксенобіотика [7]. В організмі людини ферментні процеси кишкової мікробіоти відрізняються від ензимних процесів мікроорганізмів



навколишнього середовища. Метаболізм чужорідних сполук протікає за допомогою окиснювальних та кон'югативних ензимів.

За допомогою молекулярно-біологічних досліджень були секвеновані гени, які кодують інформацію про ензими мікроорганізмів кишково-шлункового тракту [8–11]. Метагеномні аналізи показали, що ензими мікробіоти кишечника відносяться до найбільш важливих класів ензимів. Реакції біодеградації ксенобіотиків можуть бути виконані кишковими мікроорганізмами декількох різних філогенетичних груп. Здатність до метаболізму може передаватися між бактеріями механізмами горизонтального переносу генів. Все це ускладнює виявлення метаболічних можливостей бактерій шляхом тільки філогенетичного аналізу. Необхідно в доповнення до молекулярно-біологічних методів використовувати інші підходи, такі як, культури тканин та повних біохімічних характеристик ферментів кишкової мікробіоти.

Тому метою даного огляду було показати, як бактеріальні ензими кишково-шлункового тракту людини впливають на його гомеостаз.

Метаболізм ксенобіотиків тканинами та бактеріями шлунково-кишкового тракту

Процеси метаболізму ксенобіотиків трансформують неполярні сполуки в гідрофільні для їх подальшого полегшення екскреції з організму. Цей процес протікає в два етапи: приєднання полярної функціональної групи («фаза I») і кон'югація цієї групи з більш полярним метаболітом («фаза II»). Ензими фази I каталізують окисні, відновні або гідролітичні реакції для отримання гідроксильних груп, епоксидів, тіолів і амінів. Найбільший клас ферментів фази I це цитохром P-450, але карбоксиестерази і флавінмонооксигенази також беруть активну участь у метаболізмі ксенобіотиків [5]. Ензими трансферази переважають у II фазі метаболізму, додаючи аглікони, такі як, глюкуроніли, метили, ацетили, сульфоніли і глутатіоніли [12] (рис.1). Поліморфізм генів, відповідальних за метаболізм ксенобіотиків, зумовлений індивідуальною реакцією організму на вживання певної їжі або при введенні лікарських речовин.



Рис. 1. Дві фази метаболізму ксенобіотиків [5, 12]

Fig. 1. Two phases of xenobiotic metabolism [5, 12]

Гідролази. Гідролазні ензимні реакції необхідні для гідролізу різних органічних сполук у менші сполуки. Ці ензими є як у людському організмі, так і у кишкової мікробіоти. Ензими гідролази каталізують додавання молекули води до субстрату, після чого відбувається розщеплення зв'язків у молекулі. Більшість гідролаз в шлунково-кишковому тракті представлені протеазами, глікозидазами і сульфатазами (рис. 2).

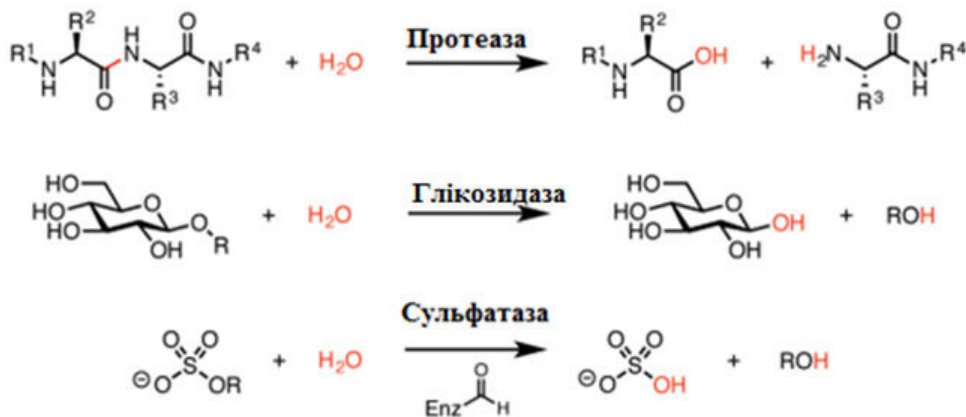


Рис. 2. Бактеріальні гідролази кишково-шлункового тракту [1]

Fig. 2. Bacterial hydrolases of the gastrointestinal tract [1]

У бактерій ці ензими представлені у ширшому спектрі, ніж у людині. Протеази, розщеплюють пептидні зв'язки, що зв'язують амінокислоти в поліпептидні ланцюги. У тонкому кишечнику переважають підшлункові серинові протеази, в товстому кишечнику міститься багато мікробних цистеїн- і металопротеаз [13] з різною субстратною специфічністю і потенційно різними клінічними наслідками [14]. Глікозидази гідролізують глікозидні ланцюги з використанням карбонових кислот і молекул води, при цьому вивільняються вільні цукри [15]. Ці ферменти обробляють величезну кількість глікокон'югатів і олігоцукридів, і широко представлені у кишкових бактерій [16]. Сульфатази, які також широко представлені у бактерій, гідролізують складні етери сульфату, що генеруються в процесі метаболізму у II фазі, використовуючи незвичайну амінокислоту формілгліцин [17]. Вважається, що гідратна форма цього залишку схильна до переетерифікації субстратним сульфатним етером для отримання тетраедричної проміжної сполуки, яка розривається, щоб вивільнити сульфат і відтворений альдегід [18].

Гідролітичні реакції змінюють фізичні властивості, та активності ксенобіотиків і їх метаболітів. Трансформація глюкуроніду в просвіті кишечника зазвичай супроводжується зменшенням його полярності і може дозволити клітинам-людини реабсорбувати цю молекулу і тим самим збільшити час його перебування в організмі. Гідроліз часто є необхідною умовою для подальших перетворень, таких як ферментація цукрів, що виділяються з поліцукридів [19].

Ліази. Ензими ліази руйнують зв'язки C-C, C-X (де X = O, N, S, P або галогеніди). Бактеріальні ліази поліцукридів метаболізують поліцукриди які містять глікозидний зв'язок в β -положенні щодо карбонової кислоти (наприклад, альгінат, пектин, хондроїтин і гепаран). Присутність карбоксилату дозволяє виділити протон і подальше β -елімінування, щоб отримати β -ненасичений цукор та напівацеталь [8]. У мікробіомі кишечника людини знайдено 5000 ліаз, які метаболізують поліцукриди [8], що дозволяє провести величезну кількість реакцій (рис. 3). Отримані моноцукри використовуються мікроорганізмами для обміну речовин та енергії.

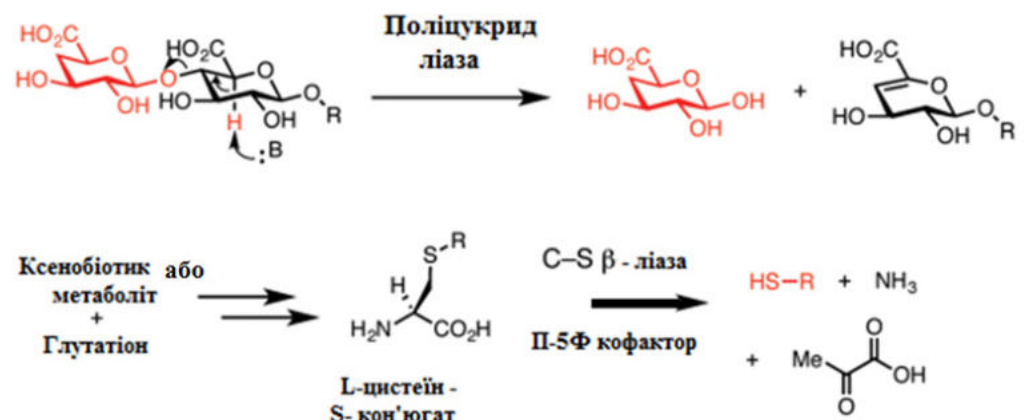


Рис. 3. Бактеріальні ліази кишково-шлункового тракту [1]

Fig. 3. Bacterial lyases of the gastrointestinal tract [1]

Знайдені бактеріальні C-S β -ліази, які розщеплюють зв'язки C-S, як в сполуках компонентів харчування, так і в цистеїн-S-кон'югатах ксенобіотиків, які утворюються ензимами печінки. Ці ензими синтезують альдимін. Він зв'язується з піридоксаль 5-фосфатом, а α -аміногрупа похідного цистеїну, підкислює сусідній протон для β -елімінування тіолмісткого метаболіту та аміноакрилату, останній спонтанно розщеплюється до аміаку і пірувату [20]. Бактерії можуть додатково метаболізувати меркаптани, змінюючи їх фізичні властивості і локалізацію в межах організму. Кишкові бактеріальні C-S β -ліази розщеплюють цистеїн-S-кон'югати поліхлорованих біфенілів для отримання метаболітів тіолів, які далі метилюються і накопичуються в ліпофільних тканинах [21]. Роль C-S ліаз для мікробіоти не зовсім зрозуміла. Ця роль може бути виявленою при вивченні різних піридоксальфосфатних ензимів, які беруть участь у метаболізмі [20], але аміак, що виробляється C-S β -ліазами, може слугувати єдиним джерелом азоту [22].

Редуктазні ензими. Бактерії шлунково-кишкового тракту можуть відновлювати широкий спектр функціональних груп, включаючи алкени, α , β -ненасичені похідні карбонової кислоти, N-оксид, азо- і сульфоксидні групи. Ензими редуктази використовують різні кофактори, такі як, NADH або NADPH, флавін, Fe-S-кластери, гем, молібденовий кофактор і інші металофактори для перенесення електронів або еквівалентів (H⁺, 2e⁻) на субстрати [23–25]. Біо-



хімічна та структурна характеристика кишкових бактеріальних редуктаз виявила індивідуальні ензими, у яких зменшена субстратна специфічність, тому вони можуть відновлювати кілька різних функціональних груп (рис. 4).

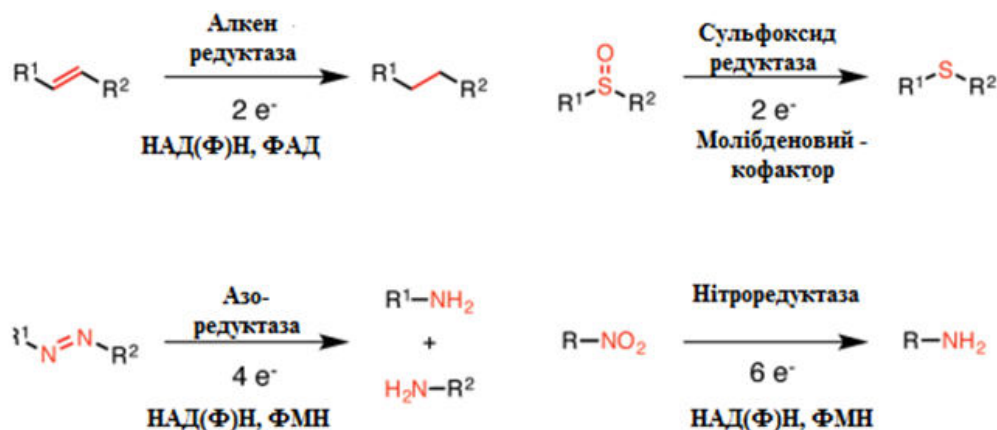


Рис. 4. Редуктази бактерій кишково-шлункового тракту [4]

Fig.4. Bacterial reductases of the gastrointestinal tract [4]

При редукції зазвичай зменшується полярність сполук та інші фізико-хімічні фактори, які можуть впливати на час перебування і активність метаболітів в організмі [26–28]. Перенесення електронів на ксенобіотики може проходити при анаеробному диханні в кишечнику людини.

Трансферази. Трансферазні ензими переносять функціональні групи між двома субстратами через реакції нуклеофільного заміщення. Трансферази кишкової мікробіоти передають метильні і ацильні групи. Реакції приєднання вимагають присутності хімічно активованих супутніх структур, таких як ацетил-КоА, АТФ або S-аденозилметіонін [29, 30] (рис.5). По-різному може впливати на біоактивність ксенобіотиків в організмі приєднання і видалення цих функціональних груп. Ацетилювання може служити механізмом детоксикації зменшуючи полярність і полегшуючи екскрецію з мікробних клітин. [31]. Деметилювання ксенобіотиків ензимами людського організму звільняє полярні групи для подальшої кон'югації і виведення з організму [32], але у мікроорганізмів, деметилювання може використовуватися для забезпечення джерелом вуглецю для синтезу клітинної речовини [29].

Ензими переносники хімічних радикалів. Ензими, які переносять радикал, генерують високоенергетичні проміжні продукти, що містять неспарені електрони. Такі реакції часто чутливі до кисню і енергетично затратні, але дозволяють бактеріям проводити реакції, які недоступні для інших способів каталізу, включаючи розщеплення і утворення зв'язків (як C-C, так і C-X, де X = N, O або галогеніди) [33]. Величезна кількість ензимів переносять радикали, які використовуються в анаеробному метаболізмі, подібні за хімічним складом. Використовуючи ензимні- або кофакторно-радикальні процеси

ці ензими безпосередньо генерують проміжний радикал на основі субстрату через одноелектронне перенесення або розщеплення гомологічного зв'язку (рис. 6). Цей субстратний радикал перетворюється в радикальний продукт і таким чином завершується каталітичний цикл.

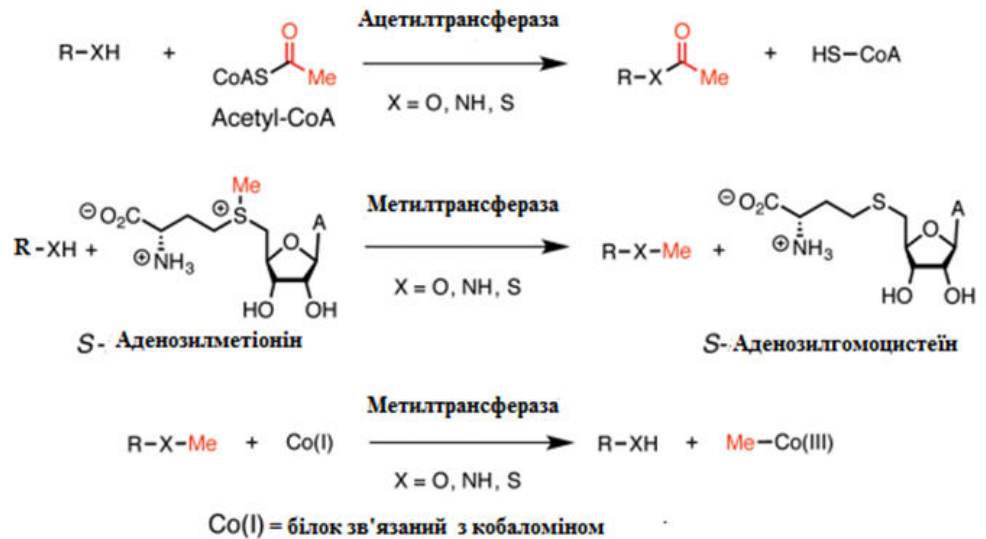


Рис. 5. Трансферази бактерій кишково-шлункового тракту [1]

Fig.5. Bacterial transferases of the gastrointestinal tract [1]

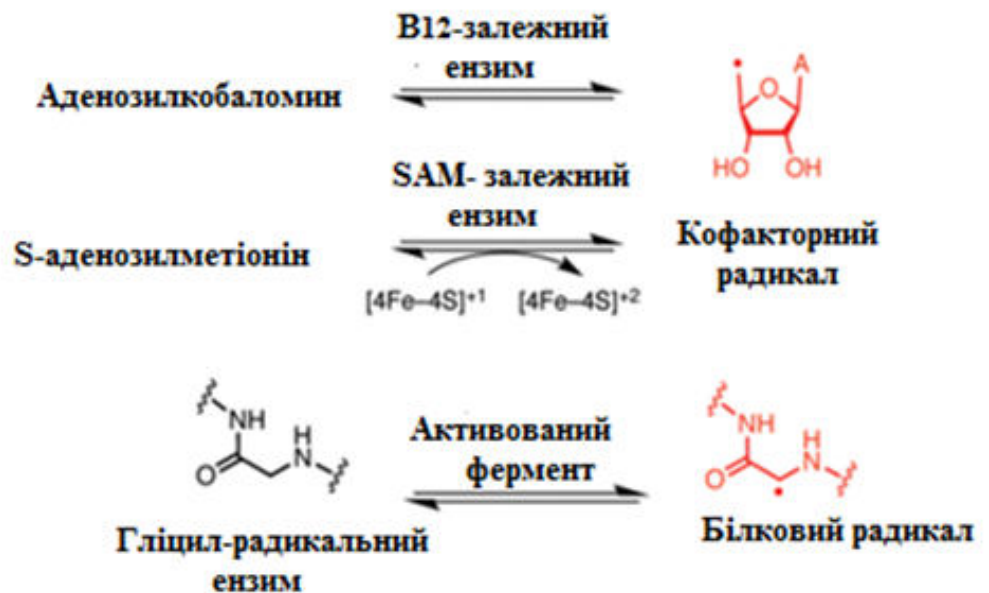


Рис. 6. Радикальні ензими бактерій кишково-шлункового тракту [1]

Fig. 6. Bacterial radical enzymes of the gastrointestinal tract [1]



Ензими кишкових бактерій, які переносять радикали це в основному залежні від S-аденозилметіоніну, від кобаламіну та гліцину. Ці ензими часто опосередковують первинний метаболізм в анаеробних бактеріях і можуть безпосередньо впливати на біодеградацію ксенобіотиків в людському організмі. Реакції, що каталізуються гліцин-радикальними ензимами кишкових бактерій включають утворення триметиламіну (ТМА) з холіну за допомогою ферменту триметиламінази (34) і декарбоксілювання тирозин-похідного метаболіту p-гідроксифенілацетату за допомогою p-гідроксифенілацетат-декарбоксілази (35). В цій останній реакції синтезується p-крезол (36).

Метаболізм промислових хімічних продуктів кишковою мікробіотою

Бактерії кишечника метаболізують азосполуки за допомогою реакцій відновлення, які є промислово важливими синтетичними продуктами (28). Відновне розщеплення азозв'язків у молекулі призводить до утворення аніліну. Ця реакція може бути виконана за допомогою флавінових або NAD (P) H-залежних ензимів, виявлених у багатьох еукаріот і бактерій [8]. Біологічні наслідки азоредукції змінюються в залежності від субстрату. Хоча бактеріальна трансформація азозмісних барвників призводить до утворення метаболітів, які вважаються нетоксичними [23, 37], у працівників з довгостроковим впливом текстильних барвників підвищена ймовірність розвитку раку сечового міхура (38). Таким чином, токсична дія азосполук може залежати як від індивідуальної будови барвника, так і від наявності специфічних метаболізувальних організмів.

Кишкові бактерії також метаболізують сполуку S-триазин. Меламін – промисловий хімікат, який використовується у виробництві різних пластмас і він є токсичним для людей. Дослідження на мишах показали, що кишкові бактерії дезамінують меламін для отримання аміаку і ціанурової кислоти [39], остання утворює нерозчинний комплекс з меламіном *in vivo*. Цей нерозчинний комплекс викликає токсичні прояви у нирках [40]. Бактерії роду *Klebsiella* беруть участь в утворенні ціанурової кислоти у мишей [39].

Змінювання токсичності важких металів

Бактерії кишечника не тільки метаболізують органічні сполуки, але і можуть змінювати токсичність важких металів, включаючи бісмут, арсен і ртуть. Ртуть, яка акумулюється в живих організмах, несе загрозу для здоров'я людини, а кишковий бактеріальний метаболізм може впливати на токсичність ртуті і тривалість її знаходження в організмі. Бактерій, які були виділені з фекалій щурів редукують метилртуть до менш токсичної неорганічної ртуті, тим самим полегшують виведення ртуті з організму господаря [41]. Зміни у мікробіоті кишечника у щурів і мишей може призвести до накопичення метилртуті. Вона викликає неврологічні патології [42]. Метилртуть метаболізується шляхом деметилювання. Ензими, які відповідають за метаболізм метилртуті це гомологи ліаз (ртутьредуктази А і В). Вони були виділені та ідентифіковані в ізолятах кишковика людини [43]. Інкубація 16 металів в імітаторі ШКТ суспензіями бактерій *in vitro* показала, що деякі метали зникли, але арсен перетворився у сполуку AsS яка раніше не спостерігалася в біологічних системах [44]. Ці дослідження показали, що є значні прогалини в знаннях про взаємо-



дію кишкової мікробіоти з важкими металами і, як наслідок, про їх токсичну дію.

Метаболізм кишковою мікробіотою лікарських препаратів

Відомо, що, крім антибіотиків, мікробіота кишечника людини трансформує більш ніж 50 лікарських препаратів, які використовуються при різних хворобах. Крім того, в процесі трансформації у деяких метаболітів з'являються інші фармакологічні властивості [45]. У деяких випадках метаболізм за допомогою кишкової мікробіоти фармацевтичних препаратів викликає різні не сприятливі для організму ефекти: тератогенні [46], токсичні [24,25] і навіть летальні ефекти [47]. Ці дослідження показали складну взаємодію між лікарськими засобами і кишковими бактеріями [48, 49].

Фармацевтичні препарати, які використовуються при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, за допомогою бактеріальних ензимів утворюють активні метаболіти. Це може відбуватися або шляхом прямої хімічної модифікації, або опосередковано через взаємодію між мікробіотою кишечника та клітинами людини. За участі ензимів кишкової мікробіоти неактивні попередники препаратів (проліки) перетворюються в фармакологічні активні сполуки. Це протизапальні препарати похідні азосполук, такі як сульфасалазин, який використовують при різних запальних захворюваннях кишечника [27]. Кишкові бактерії редукують сульфасалазин в сульфапіридин і активний протизапальний агент 5-ацетилсаліцилову кислоту, також різні кишкові бактерії можуть додатково метаболізувати 5-ацетилсаліцилову кислоту в N-ацетил-5-ацетилсаліцилову кислоту, метаболіт, який не володіє протизапальною активністю. Крім того, метаболіт N-ацетил-5-ацетилсаліцилової кислоти пригнічує ріст анаеробів, включаючи *Clostridium difficile* [31] і таким чином він може впливати на склад мікробіому кишечника. Інші мікроорганізми кишечника, відповідають за активацію суліндаку, за допомогою відновлення сульфоксиду [50], а також відновлення N-оксиду антидіарейного лікарського засобу лопераміду [28].

Реакція пацієнта на хіміотерапію різко індивідуальна, з погляду ефективності та характеру побічних ефектів, а нові дослідження показують, що відмінності у мікробіоті кишечника можуть сприяти цьому явищу. Спільна інкубація з *E. coli* або *Listeria welshimeri* збільшувала, або зменшувала ефективність половини з 30 протиракових препаратів щодо ліній ракових клітин. Дослідження дії *E. coli* і препаратів (гемцитабін, флударабін і СВ1954) виявили докази прямої хімічної модифікації бактерією [51]. Ці експериментальні дані свідчать про те, що структурна модифікація ліків кишковими або асоційованими з пухлиною бактеріями може сприяти змінам в терапії раку.

Іринотекан являє собою пригнічувач топоізомерази, який використовують для лікування раку. Іринотекан метаболізується за допомогою глюкуроніл-трансферази з утворенням глюкуроніду іринотекану. Цей процес відбувається у печінці. Утворюваний метаболіт є неактивним. Він попадає у кишечник через жовчну екскрецію. Бактеріальні ферменти кишечника β-глюкуронідази гідролізують глюкуронід іринотекану в товстому кишечнику і неактивна сполука стає знов активною [48]. Потім іринотекан потрапляє в кишкові епі-



теліальні клітини та викликає пошкодження клітин кишечника це призводить до важкої діареї. Побічні ефекти обмежують використання цього ефективного лікарського засобу. Таким чином, пригнічення кишкових бактеріальних β -глюкуронідаз є ефективним підходом для запобігання реактивації цього лікарського засобу. Оскільки ці ферменти дуже поширені у кишкових бактеріях і присутні у людей, пригнічувачі мають бути селективними для бактеріальних β -глюкуронідаз і нетоксичні як для клітин людини, так і для інших бактерій кишечника.

Крім модифікації препаратів, які діють локально на шлунково-кишковий тракт, кишковий метаболізм може також впливати на ефективність інших терапевтичних засобів, які використовуються для лікування інших органів людини. Багато прикладів можна знайти серед препаратів для лікування ЦНС. Наприклад, леводопа (L-дофамін) використовується для лікування хвороби Паркінсона, стану, що характеризується смертю дофамінергічних нейронів. L-дофін перетинає гематоенцефалічний бар'єр, де препарат декарбоксілюється ферментами людини для відновлення рівнів дофаміну [52]. Однак обмін речовин в кишечнику людини, а також дія бактеріальних ферментів впливає на концентрацію лікарського засобу, що надходить у мозок. Бактеріальне декарбоксілювання [53] і β -дегідроксилювання перетворюють L-дофамін в м-тирамін, який може бути далі окислений до м-гідроксифенілоцтової кислоти [54]. Поки ще не вивчені кишкові бактерії та ензими, які відповідають за метаболізм L-дофаміну [55].

Екстракти *Digitalis purpurea* (наперстянки) використовуються при серцевій недостатності. [56]. Активним компонентом наперстянки є глікозидний дигоксин, який пригнічує АТФазу Na^+ / K^+ в міоцитах, викликаючи підвищення концентрації кальцію та посилює м'язове скорочення. Дигоксин має дуже вузьку терапевтичну дію тому потребує ретельного моніторингу, щоб уникнути токсичності. У більш ніж 10% пацієнтів, що приймають дигоксин, виділяють високі рівні метаболіту дигідродигоксину та хімічних структур, які утворюються після відновлення α , β -ненасиченого лактону. Спільне застосування дигоксину та антибіотиків зменшувало або скасовувало продукцію дигідродигоксину [57]. З кишечника людини була виділена бактерія *Eubacterium lentum* (перейменована в *Eggerthella lenta*), яка відповідає за метаболізм дигоксину у кишечнику. Хоча роль *E. lenta* у метаболізмі дигоксину оцінювалася десятиліттями, проблеми в культивуванні мікроорганізму і відсутність генетичних інструментів заважало розумінню цього процесу. Для виявлення молекулярних механізмів метаболізму дигоксину було використане секвенування РНК для ідентифікації індукцибельного гену, присутнього тільки в дигоксин-метаболізуювальних штаммах *E. lenta* [26]. В метаболізмі дигоксину бере участь флавінзалежна редуктаза.

Незважаючи на важливе значення кишкової мікробіоти для функціонування організму людини відповідні гени і ферменти, що беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків ще мало вивчені. Безсумнівно, необхідно знаходити зв'язки між бактеріальним метаболізмом та ензимами, що каталізують ці процеси та які можливі наслідки цих реакцій для організму людини.



Б.Н. Галкин, Т.О. Филиппова

Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65082, Украина,
тел.: +380482635761 e-mail: bgalkin@ukr.net

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ КСЕНОБИОТИКОВ МИКРОБИОТОЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ЕЁ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Реферат

В обзоре проанализированы литературные данные о биотрансформации ксенобиотиков микробиотой желудочно-кишечного тракта человека. Приведены основные ферменты, участвующие в биотрансформации. Показана роль биотрансформации ферментов микробиоты в активации и ингибировании лекарственных средств, детоксикации и интоксикации чужеродных соединений и тяжелых металлов.

Ключевые слова: кишечная микробиота, биотрансформация ксенобиотиков, энзимы, красители, тяжёлые металлы, лекарственные препараты

B.N. Galkin, T.O. Filipova

Odessa I.I. Mechnikov National University,
st. Dvoryanskaya, 2, Odessa, 65082, Ukraine

BIOTRANSFORMATION OF THE XENOBIOTICS BY MICROBIOTA OF THE GASTROINTESTINAL TRACT AND ITS CONSEQUENCES FOR HUMANS

Summary

The review analyzes the literature data on the biotransformation of xenobiotics by the microbiota of the human gastrointestinal tract. The main enzymes involved in biotransformation are presented. The role of biotransformation of microbiota enzymes in the activation and inhibition of drugs, detoxification and intoxication of foreign compounds and heavy metals is shown.

Key words: intestinal microbiota, biotransformation xenobiotics, enzymes, dyes, heavy metals, drugs

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Koppel N., Rekdal V-M., Balskus E.P. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota // *Science*. – 2017. – V. 356(6344). – P. 1–11.
2. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body // *PLOS Biology*. – 2016. – V. 14(8). – e1002533.
3. Aron-Wisnewsky J., Doré J., Clement K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – V. 9. – No.10. – P. 590–598.
4. Eckburg P. B. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. – 2005. – V.308(572). – P. 1635–1638.



5. Wang, B. Hu, L., Siahaan, T. Drug Delivery: Principles and Applications. Wiley: 2016. – 757p.
6. Sousa T., Paterson R., Moore V. et al. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs // *Int. J. Pharmac.* – 2008. – V. 363. – №1–2. – P. 1–25.
7. Галкін Б. М., Іваниця В. О., Філіпова Т.О. Механізми біодеградації ксенобіотиків. – Одеса : ОНУ імені І. І. Мечникова, 2017. – 148 с.
8. Linhardt R. J., Galliher P. M., Cooney C. L. Polysaccharide lyases // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 1987. – V. 12 (2). – P. 135–176.
9. Ryan A., Kaplan E., Nebel J.-C. et al. Identification of NAD(P)H quinone oxidoreductase activity in azoreductases from *P. aeruginosa*: Azoreductases and NAD(P)H quinone oxidoreductases belong to the same FMN-dependent superfamily of enzymes // *PLoS.* – 2014. – V. 9(6). – e98551.
10. Martínez-del Campo A., Bodea S., Hamer H. A. et al. Characterization and detection of a widely distributed gene cluster that predicts anaerobic choline utilization by human gut bacteria // *mBio.* – 2015. – V. 6 (2). – e00042.
11. Kaoutari A. E., Armougom F., Gordon J. I. et al. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2013. – V. 11 (7). – P. 497–504.
12. Levin B. J., Huang Y. Y., Peck S. C. et al. A prominent glyceryl radical enzyme in human gut microbiomes metabolizes trans-4-hydroxy-L-proline // *Science.* – 2017. – V. 355(6325). – eaai8386.
13. Jancova P., Anzenbacher P., Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2019. – V.154(1). – P. 103–116.
14. Wang J., Yadav V., Smart A. L. et al. Stability of peptide drugs in the colon // *Eur. J. Pharmac. Sci.* – 2015. – V. 78(1). – P. 31–36.
15. Tozaki H., Emi Y., Horisaka E., Fujita T. et al. Degradation of insulin and calcitonin and their protection by various protease inhibitors in rat caecal contents: Implications in peptide delivery to the colon // *J. Pharmacy Pharm.* – 1997. – V. 49(2). – P. 164–168.
16. Wallace B. D., Roberts A. B., Pollet R. M. et al. Structure and inhibition of microbiome β -glucuronidases essential to the alleviation of cancer drug toxicity // *Chem. Biol.* – 2015. – V. 22(9). – P. 1238–1249.
17. Ulmer J. E., Vilén E. M., Namburi R. B. et al. Characterization of glycosaminoglycan (GAG) sulfatases from the human gut symbiont bacteroides the taioaomicron reveals the first GAG-specific bacterial endosulfatase // *J. Biol. Chem.* – 2014. – V. 289(35). – P. 24289–24303.
18. Lukatela G., Krauss N., Theis K., et al. Crystal structure of human arylsulfatase A: The aldehyde function and the metal ion at the active site suggest a novel mechanism for sulfate ester hydrolysis // *Biochem.* – 1998. – V. 37(11). – P. 3654–3664.
19. Donohoe D. R., Garge N., Zhang X. et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon // *Cell Metab.* – 2011. – 13(5). – P. 517–526.
20. Cooper A. J. L., Krasnikov B. F., Niatsetskaya Z. V. et al. Cysteine S-conju-



- gate β -lyases: important roles in the metabolism of naturally occurring sulfur and selenium-containing compounds, xenobiotics and anticancer agents // *Amino Acids*. – 2010. – V. 4. – No.1. – P. 7–27.
21. Claus S. P., Guillou H., Ellero-Simatos S. The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants? // *Npj Biofilms and Microbiomes*. – 2016. – V. 2,(1). – P.1–11.
 22. Rossol I., Pühler A. The *Corynebacterium glutamicum* *aecD* gene encodes a C-S lyase with alpha, beta-elimination activity that degrades aminoethylcysteine // *J. Bacteriol.* – 1992. – V. 174. – № 9. – P. 2968–2977.
 23. Rafii F., Hall J. D., Cerniglia C. E. Mutagenicity of azo dyes used in foods, drugs and cosmetics before and after reduction by *Clostridium* species from the human intestinal tract // *Food Chem. Toxicol.* – 1997. – V. 35(9). – P. 897–901.
 24. Lee S. C., Renwick A. G. Sulphoxide reduction by rat intestinal flora and by *Escherichia coli* in vitro // *Biochem. Pharm.* – 1995. – V. 49. – №11. – P. 1567–1576.
 25. Laue H., Friedrich M., Ruff J., Cook A. M. Dissimilatory sulfite reductase (Desulfoviridin) of the taurine-degrading, non-sulfate-reducing bacterium *Bilophila wadsworthia* RZATAU contains a fused DsrB-DsrD subunit // *J. Bacteriol.* – 2001. – V.183. – № 5. – P. 1727–1733.
 26. Haiser H. J., Gootenberg D. B., Chatman K. et al. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta* // *Science*. – 2013. – V. 341(6143). – P. 295–298.
 27. Peppercorn M. A., Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine // *J. Pharm. Exp. Therap.* – 1972. – V.181(3). – P. 555–562.
 28. Lavrijsen K., van Dyck D., van Houdt J. et al. Reduction of the prodrug loperamide oxide to its active drug loperamide in the gut of rats, dogs, and humans // *Drug Metab. Dispos.* – 1995. – V. 23(3). – P. 354–362.
 29. Kumano T., Fujiki E., Hashimoto Y., Kobayashi M. Discovery of a sesamin-metabolizing microorganism and a new enzyme // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2016. – V. 113(32). – P. 9087–9092.
 30. Ticak T., Kountz D. J., Girosky K. E. et al. A nonpyrrolysine member of the widely distributed trimethylamine methyltransferase family is a glycine betaine methyltransferase // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2014. – V. 111(43). – P. E4668–E4676.
 31. Delomenie C., Fouix S., Longuemaux S. et al. Identification and functional characterization of arylamine N-Acetyltransferases in eubacteria: Evidence for highly selective acetylation of 5-aminosalicylic acid // *J. Bacteriol.* – 2001. – V. 183. – No.11. – P. 3417–3427.
 32. Sutton D., Butler A. M., Nadin L., Murray M. Role of CYP3A4 in Human Hepatic Diltiazem N-Demethylation: Inhibition of CYP3A4 Activity by Oxidized Diltiazem Metabolites // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1997. – V.282(1). – P.294–300.
 33. Buckel W., Golding B. T. Radical enzymes in anaerobes // *Ann. Rev. Microbiol.* – 2006. – V.60(1). – P. 27–49.



34. Bodea S., Funk M. A., Balskus E. P., Drennan C. L. Molecular basis of C–N bond cleavage by the glycyI radical enzyme choline trimethylamine-lyase // *Cell Chem. Biol.* – 2016. – V. 23(10). – P. 1206–1216.
35. Selmer T., Andrei P. I. p-Hydroxyphenylacetate decarboxylase from *Clostridium difficile* // *Euro. J. Biochem.* – 2001. – V. 268(5). – P. 1363–1372.
36. Clayton T. A., Baker D., Lindon J. C. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2009. – V.106. – No.34. – P. 14728–14733.
37. Borzelleca J. F., Depukat K., Hallagan J. B. Lifetime toxicity/carcinogenicity studies of FD & C blue No. 1 (Brilliant blue FCF) in rats and mice // *Food Chem. Toxicol.* – 1990. – V.28. – No.4.- P. 221–234.
38. Singh Z., Chadha P. Textile industry and occupational cancer// *J. Occup. Med. Toxicol.* – 2016. – V. 11(1). – P.1-6.
39. Ingelfinger J. R. Melamine and the global implications of food contamination // *New Eng. J. Med.* – 2008. – V. 359(26). – P. 2745–2748.
40. Zheng X., Zhao A., Xie G. Melamine-induced renal toxicity is mediated by the gut microbiota // *Sci. Trans. Med.* – 2013. – V.5 (172). – P. 172ra22 (1–10).
41. Rowland I. R., Davies M. J. Grasso P. Metabolism of methylmercuric chloride by the gastro-intestinal flora of the rat// *Xenobiotica.* –1978. – V. 8. – №1. – P. 37–43.
42. Rowland I. R., Davies M. J., Evans J. G. The effect of the gastrointestinal flora on tissue content of mercury and organomercurial neurotoxicity in rats given methylmercuric chloride // *Dev. Toxicol. Environ. Sci.* – 1980. – V. 8(1). – P. 79–82.
43. Liebert C. A., Wireman J., Smith T., Summers A. O. Phylogeny of mercury resistance (mer) operons of gramnegative bacteria isolated from the fecal flora of primates // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1997. – V. 63(3). –P.1066–1076.
44. Diaz-Bone R. A., van de Wiele T. R. Biovolatilization of metal(loid)s by intestinal microorganisms in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem // *Environ. Sci. Tech.* – 2009. – V.43. –No.14. – P. 5249–5256.
45. Spanogiannopoulos P., Bess E. N., Carmody R. N., Turnbaugh P. J. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2016. – V.14 (5). – P. 273–287.
46. Takeno S. Comparative developmental toxicity and metabolism of nitrazepam in rats and mice // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1993. – V.121. No.2. – P. 233–238.
47. Okuda H., Nishiyama A., Ogura K. et al. Lethal drug interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs // *Drug Metab. Dispos.* – 1997. – V. 25(2). – P. 270–273.
48. Vetizou M., Pitt J. M., Daillere R. et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota // *Science.* – 2015. – V. 350 (6264). – P. 1079–1084.
49. Shin N.-R., Lee J.-C., Lee H.-Y. et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in



- diet-induced obese mice // *Gut*. – 2013. – V. 63(5). – P.727–735.
50. Strong H. A., Renwick A. G., George C. F. et al. The reduction of sulphinpyrazone and sulindac by intestinal bacteria // *Xenobiotica*. –1987. –V. 17. – No. 6. – P. 685–696.
 51. Lehouritis P., Cummins J., Stanton M., et al. Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs // *Sci. Rep.* – 2015. – V. 5(1) – P. 1–12.
 52. Calne D. B., Reid J. L., Vakil S. D. et al. Idiopathic parkinsonism treated with an extracerebral decarboxylase inhibitor in combination with levodopa // *BMJ*. –1971. – V. 3 (5777). – P. 729–732.
 53. Bergmark J., Carlsson A., Granerus A.-K. et al. Decarboxylation of orally administered l-dopa in the human digestive tract// *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.* – 1972. – V.272 . –No. 4. – P. 437–440.
 54. Goldin B. R., Peppercorn M. A., Goldman P. Contributions of host and intestinal microflora in the metabolism of L-dopa by the rat. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1973. – V. 186. – No. 1. – P. 160–166.
 55. Sharon G., Sampson T. R., Geschwind D. H., Mazmanian S. K. The central nervous system and the gut microbiome // *Cell*. – 2016. – V. 167 (4). – P. 915–932.
 56. Lindenbaum. J., Rund D. G., Butler V. P. Inactivation of digoxin by the gut flora: Reversal by antibiotic therapy // *New Eng. J. Med.* – 1981. – V. 305 . – No.14. – P. 789–794.
 57. Saha R. I., Butler V., Neu H., Lindenbaum J. Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut flora // *Science*. –1983. –V. 220 (4594). – P. 325–327.

References

1. Koppel N, Rekdal V-M, Balskus EP Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota // *Science*. 2017; 356(6344): 1–11.
2. Sender R, Fuchs S, Milo R Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body // *PLOS Biology*. 2016; 14(8): e1002533.
3. Aron-Wisnewsky J, Doré J, Clement . The importance of the gut microbiota after bariatric surgery // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 9(10): 590–598.
4. Eckburg PB Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. 2005; 308(572):1635–1638.
5. Wang B, Hu L, Siahaan T Drug Delivery: Principles and Applications, Wiley, 2016:757p.
6. Sousa T, Paterson R, Moore V et al. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs // *Int. J. Pharmac.* 2008; 363(1–2): P. 1–25.
7. Galkin BM, Ivanytia VO, Filipova TO Mechanisms of biodegradation of xenobiotics, Odessa, II Mechnikov ONU, 2017: 148 p (in Ukraine).
8. Linhardt RJ, Galliher PM, Cooney CL Polysaccharide lyases // *Appl. Biochem. Biotechnol*. 1987; 12 (2): 135–176.
9. Ryan A, Kaplan E, Nebel J-C et al. Identification of NAD(P)H quinone oxidoreductase activity in azoreductases from *P. aeruginosa*: Azoreductases



- and NAD(P)H quinone oxidoreductases belong to the same FMN-dependent superfamily of enzymes // PLoS. 2014; 9(6): e98551.
10. *Martínez-del Campo A, Bodea S, Hamer H A et al* Characterization and detection of a widely distributed gene cluster that predicts anaerobic choline utilization by human gut bacteria // *mBio*. 2015; 6 (2): e00042.
 11. *Kaoutari AE, Armougom F, Gordon J I et al* The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota // *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11 (7):497–504.
 12. *Levin BJ, Huang YY, Peck SC et al* A prominent glyceryl radical enzyme in human gut microbiomes metabolizes trans-4-hydroxy-L-proline // *Science*. 2017 ; 355(6325): eaai8386.
 13. *Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E* Phase II drug metabolizing enzymes // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019; 154(1): 103–116.
 14. *Wang J, Yadav V, Smart A L et al* Stability of peptide drugs in the colon // *Eur. J. Pharmac. Sci.* 2015; 78(1): 31–36.
 15. *Tozaki H, Emi Y, Horisaka E, Fujita T et al* Degradation of insulin and calcitonin and their protection by various protease inhibitors in rat caecal contents: Implications in peptide delivery to the colon // *J. Pharmacy Pharm.* 1997; 49(2): 164–168.
 16. *Wallace BD, Roberts AB, Pollet RM et al* Structure and inhibition of microbiome β -glucuronidases essential to the alleviation of cancer drug toxicity // *Chem. Biol.* 2015; 22(9): 1238–1249.
 17. *Ulmer JE, Vilén EM, Namburi RB et al.* Characterization of glycosaminoglycan (GAG) sulfatases from the human gut symbiont bacteroides the taiotaomicron reveals the first GAG-specific bacterial endosulfatase // *J. Biol. Chem.* 2014; 289(35): 24289–24303.
 18. *Lukatela G, Krauss N, Theis K, et al.* Crystal structure of human arylsulfatase A: The aldehyde function and the metal ion at the active site suggest a novel mechanism for sulfate ester hydrolysis // *Biochem.* 1998; 37(11):3654–3664.
 19. *Donohoe DR, Garge N, Zhang X et al.* The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon // *Cell Metab.* 2011; 13(5): P. 517–526.
 20. *Cooper AJL, Krasnikov BF, Niatsetsckaya ZV et al.* Cysteine S-conjugate β -lyases: important roles in the metabolism of naturally occurring sulfur and selenium-containing compounds, xenobiotics and anticancer agents // *Amino Acids.* 2010; 4(1): P. 7–27.
 21. *Claus SP, Guillou H, Ellero-Simatos S* The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants? // *Npj Biofilms and Microbiomes.* 2016; 2(1):1-11.
 22. *Rossoli, Pühler A* The *Corynebacterium glutamicum* aecD gene encodes a C-S lyase with alpha, beta-elimination activity that degrades aminoethylcysteine // *J. Bacteriol.* 1992; 174(9): 2968–2977.
 23. *Rafii F, Hall JD, Cerniglia CE* Mutagenicity of azo dyes used in foods, drugs and cosmetics before and after reduction by *Clostridium species* from the human intestinal tract // *Food Chem. Toxicol.* 1997; 35(9): 897–901.



24. Lee SC, Renwick AG Sulphoxide reduction by rat intestinal flora and by *Escherichia coli* in vitro // Biochem. Pharm. 1995; 49(11): 1567–1576.
25. Laue H, Friedrich M, Ruff J, Cook AM Dissimilatory sulfite reductase (Desulfoviridin) of the taurine-degrading, non-sulfate-reducing bacterium *Bilophila wadsworthia* RZATAU contains a fused DsrB-DsrD subunit // J. Bacteriol. 2001;183(5):1727–1733.
26. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K et al Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta* // Science. 2013; 341(6143): 295–298.
27. Peppercorn MA, Goldman P The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine // J. Pharm. Exp. Therap. 1972; 181 (3): 555-562.
28. Lavrijsen K, van Dyck D, van Houdt J et al. Reduction of the prodrug loperamide oxide to its active drug loperamide in the gut of rats, dogs, and humans // Drug Metab. Dispos. 1995; 23(3): 354–362.
29. Kumano T, Fujiki E, Hashimoto Y, Kobayashi M Discovery of a sesamin-metabolizing microorganism and a new enzyme // Proc. Nat. Acad. Sci. 2016; 113(32): 9087–9092.
30. Ticak T, Kountz DJ, Girosky KE et al. A nonpyrrollysine member of the widely distributed trimethylamine methyltransferase family is a glycine betaine methyltransferase // Proc. Nat. Acad. Sci. 2014;111 (43): E4668–E4676.
31. Delomenie C, Fouix S, Longuemaux S et al. Identification and functional characterization of arylamine N-Acetyltransferases in eubacteria: Evidence for highly selective acetylation of 5-aminosalicylic acid // J. Bacteriol. 2001;183.(11): 3417–3427.
32. Sutton D, Butler AM, Nadin L, Murray M Role of CYP3A4 in Human Hepatic Diltiazem N-Demethylation: Inhibition of CYP3A4 Activity by Oxidized Diltiazem Metabolites // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 282 (1): 294-300.
33. Buckel W, Golding B T Radical enzymes in anaerobes // Ann. Rev. Microbiol. 2006; 60 (1): 27–49.
34. Bodea S, Funk MA, Balskus EP, Drennan CL Molecular basis of C–N bond cleavage by the glycy radical enzyme choline trimethylamine-lyase // Cell Chem. Biol. 2016; 23(10): 1206–1216.
35. Selmer T, Andrei PI p-Hydroxyphenylacetate decarboxylase from *Clostridium difficile* // Euro. J. Biochem 2001; 268(5):1363–1372.
36. Clayton TA, Baker D, Lindon J C Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism // Proc. Nat. Acad. Sci. 2009; 106(34): 14728–14733.
37. Borzelleca JF, Depukat K, Hallagan JB Lifetime toxicity/carcinogenicity studies of FD & C blue No. 1 (Brilliant blue FCF) in rats and mice // Food Chem. Toxicol. 1990; 28(4): 221–234.
38. Singh Z, Chadha P Textile industry and occupational cancer // J. Occup. Med. Toxicol. 2016; 11(1): 1-6.
39. Ingelfinger JR Melamine and the global implications of food contamination // New Eng. J. Med. 2008; 359(26): 2745–2748.
40. Zheng X, Zhao A, Xie G Melamine-induced renal toxicity is mediated by the gut microbiota // Sci. Trans. Med. 2013; 5 (172): 172ra22 (1-10).



41. Rowland IR, Davies MJ, Grasso P Metabolism of methylmercuric chloride by the gastro-intestinal flora of the rat // *Xenobiotica* 1978;8(1): 37–43.
42. Rowland IR, Davies MJ, Evans JG The effect of the gastrointestinal flora on tissue content of mercury and organomercurial neurotoxicity in rats given methylmercuric chloride // *Dev. Toxicol. Environ. Sci.* 1980; 8(1): 79–82.
43. Liebert CA, Wireman J, Smith T, Summers AO Phylogeny of mercury resistance (mer) operons of gramnegative bacteria isolated from the fecal flora of primates // *Appl. Environ. Microbiol.* 1997; 63(3): 1066–1076.
44. Diaz-Bone RA, van de Wiele TR Biovolatilization of metal(loid)s by intestinal microorganisms in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem // *Environ. Sci. Tech.* 2009;43 (14): 5249–5256.
45. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, Turnbaugh PJ The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism // *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; 14(5): 273–287.
46. Takeno S Comparative developmental toxicity and metabolism of nitrazepam in rats and mice // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1993; 121(2): 233–238.
47. Okuda H, Nishiyama A, Ogura K et al. Lethal drug interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs // *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25(2): 270–273.
48. Vetizou M, Pitt J-M, Daillere R et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota // *Science.* 2015; 350 (6264): 1079–1084.
49. Shin N-R, Lee J-C, Lee H-Y et al. An increase in the *Akkermansia spp.* population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice // *Gut.* 2013; 63(5):727–735.
50. Strong HA, Renwick AG, George CF et al. The reduction of sulphinpyrazone and sulindac by intestinal bacteria // *Xenobiotica.* 1987; 17(6): 685–696.
51. Lehouritis P, Cummins J, Stanton M, et al. Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs // *Sci. Rep.* 2015; 5(1):1-12.
52. Calne DB, Reid JL, Vakil SD et al. Idiopathic parkinsonism treated with an extracerebral decarboxylase inhibitor in combination with levodopa // *BMJ.* 1971; 3 (5777): 729–732.
53. Bergmark J, Carlsson A, Granerus A-K et al. Decarboxylation of orally administered l-dopa in the human digestive tract // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.* 1972; 272(4):437–440.
54. Goldin BR, Peppercorn MA, Goldman P Contributions of host and intestinal microflora in the metabolism of L-dopa by the rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1973; 186(1):160–166.
55. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK The central nervous system and the gut microbiome // *Cell.* 2016; 167 (4): 915–932.
56. Lindenbaum J, Rund DG, Butler VP Inactivation of digoxin by the gut flora: Reversal by antibiotic therapy // *New Eng. J. Med.* 1981;305(14):789–794.
57. Saha RI, Butler V, Neu H, Lindenbaum J Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut flora // *Science* 1983; 220 (4594): 325–327.

Стаття надійшла до редакції 05.09.2020 р.

