

## OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2024.01.08

**Адреса для листування:** вулиця Марія  
Литвиненко-Вольгемут, 46, кв.100,  
21018, Вінниця, Україна

**Е-пошта:** zaluzhna.katia@gmail.com

**Надійшла до редакції:** 14.02.2024

**Прийнята до друку:** 04.03.2024

**Опублікована:** 28.06.2024

### ORCID IDs

Катерина Ксенчина:

<https://orcid.org/0009-0008-1506-2673>

Наталія Матолінець:

<https://orcid.org/0000-0001-6656-3621>

Олександр Назарчук:

<https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>

Олена Іванюшко:

<https://orcid.org/0000-0002-7700-075X>

Дмитро Дмитрієв:

<https://orcid.org/0000-0001-6067-681X>

**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Особистий внесок авторів:

**Створення концепції:** Дмитро Дмитрієв, Олександр Назарчук;

**Написання:** Катерина Ксенчина, Олександр Назарчук, Олена Іванюшко, Наталія Матолінець;

**Редагування та затвердження остаточного варіанту:** Дмитро Дмитрієв, Катерина Ксенчина, Олександр Назарчук.

**Дозвіл комісії з питань біоетики:** для даного дослідження не потрібне схвалення комісії з питань біоетики.

**Фінансування:** автори не отримали жодної фінансової підтримки свого дослідження.



© Всі автори, 2024

## Хронічний біль і нейроімунні можливі прогностичні фактори: огляд

Катерина Ксенчина<sup>1,2\*</sup>, Наталія Матолінець<sup>3,4</sup>,  
Олександр Назарчук<sup>1</sup>, Олена Іванюшко<sup>4</sup>, Дмитро Дмитрієв<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Центр дослідження болю «Прометей», Вінниця, Україна

<sup>2</sup> Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

<sup>3</sup> Комунальне некомерційне підприємство «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивної терапії та швидкої медичної допомоги» (МНП «Перше львівське територіальне медичне об'єднання»), Львів, Україна

<sup>4</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Вторинний посттравматичний та післяопераційний біль – це проблема, з якою в умовах війни все частіше стикаються медичні працівники в Україні. Хронічний біль є самостійною нозологічною одиницею, яка є серйозним ускладненням багатьох проведених хірургічних процедур. Хронічний післяопераційний біль вражає до 10% пацієнтів. Особливо часто він розвивається після ампутацій (50-85%), торакотомії (5-65%), кардіохірургічних втручань (30-55%) та операцій на грудній клітині (20-50%). Тривалий післяопераційний біль – значна і недостатньо вивчена клінічна проблема.

Вищі ризики розвитку вторинного хронічного болю мають пацієнти, у яких не відбувається вчасне загоєння рани. Тривалий процес загоєння ранової поверхні безпосередньо пов'язаний з такими особливостями: мікробіоти рани, резистентності мікроорганізмів до антибіотиків, групи антибактеріальних засобів, обраних для лікування та тривалості експозиції препарату.

Безперечно, розуміння взаємодії між мікроорганізмами та чутливими системами нейронів може розкрити більше інформації для кращого пізнання ймовірних механізмів болю.

Багато досліджень за останні роки відображають, що запалення та ушкодження нервів призводять до тривалої синаптичної пластичності, яка посилює та підтримує сигналізацію болю. Саме це явище і називають больовою сенсibiлізацією, що є критичним фактором для розвитку стійкого післяопераційного болю шляхом стимуляції ранової гіпералгезії.

Серед ключових проблемних факторів, що сприяють появі віддаленої периферичної нейропатії можна виділити тривалість прийому, підвищене дозування та можливі комбінації антимікробних препаратів, персистенцію і поглиблення проявів місцевого запалення за участю стійких умовно-патогенних бактерій, які колонізують вогнище ураження та здатні продукувати безпосередньо метаболіти життєдіяльності, фактори патогенності з прозапальними властивостями. Це дає змогу припустити вагому роль антибіотикотерапії як опосередкованого ятрогенного фактора і персистенції в первинному вогнищі ураження антибіотикорезистентних опортуністичних бактерій як предикторів формування хронічного больового синдрому у поранених.

**Ключові слова:** хронічний біль, післяопераційний біль, антибіотикорезистентність, периферична нейропатія.

## Chronic pain and neuroimmune possible predictive factors: Review

Kateryna Ksenchyna<sup>1,2\*</sup>, Nataliya Matolinets<sup>3,4</sup>,  
Olexandr Nazarchuk<sup>1,2</sup>, Olena Ivaniushko<sup>4</sup>, Dmytro Dmytriiev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Prometei Pain Research Center, Vinnytsia, Ukraine*

<sup>2</sup> *National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine*

<sup>3</sup> *Municipal Non-profit Enterprise "Multidisciplinary Clinical Hospital of), Lviv, Ukraine*

<sup>4</sup> *Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

Secondary post-traumatic and post-operative pain is a problem that is increasingly encountered by medical professionals in Ukraine today in the conditions of war. Chronic pain is an independent nosological unit, which is a severe complication of many performed surgical procedures. Chronic pain as a result of surgical interventions occurs up to 10% of patients. It develops significantly often after amputations (50–85%), thoracotomies (5–65%), cardiosurgical interventions (30–55%), and chest surgeries (20–50%). Long-term post-operative pain is one of the primary, mostly unrecognized clinical problems.

It can be assumed that patients whose wounds do not heal in time have a predisposition to the development of secondary chronic pain. The long healing process of the wound surface is directly related to the following features: the wound microbiota, the resistance of microorganisms to antibiotics, the group of antibacterial agents chosen for treatment and the duration of exposure to the drug.

Understanding the interaction between microorganisms and the sensory systems of neurons can reveal more information for the putative pain mechanisms study.

In recent years, much attention has been paid to studying the concept of pain sensitization. Inflammation and nerve damage contribute to increased pain signaling, stimulating wound hyperalgesia. These processes can directly affect the formation of long-term post-operative pain.

Among the key problematic factors that contribute to the appearance of remote peripheral neuropathy, the duration of administration, increased dosage, and possible combinations of antimicrobial drugs should be highlighted, as well as the persistence and exacerbating of manifestations of local inflammation with the participation of resistant opportunistic bacteria that colonize the lesion and can directly produce metabolites vital activities, pathogenicity factors with pro-inflammatory properties. This allows us to assume a significant role of persistence in the primary lesion of antibiotic-resistant opportunistic bacteria, as well as antibiotic therapy as a delayed iatrogenic factor, as predictors of the formation of chronic pain syndrome in the wounded.

**Keywords:** Chronic pain, postoperative pain, antibiotic resistance, peripheral neuropathy.

## OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2024.01.08

**For correspondence:** 46 Marii Lytvynenko-Volhemut Street, apt. 100, 21018, Vinnytsia, Ukraine.

**E-mail:** zaluzhna.katia@gmail.com

**Received:** 14 Feb, 2024

**Accepted:** 04 Mar, 2024

**Published:** 28 Jun, 2024

### ORCID IDs

Kateryna Ksenchyna:

<https://orcid.org/0009-0008-1506-2673>

Nataliya Matolinets:

<https://orcid.org/0000-0001-6656-3621>

Olexandr Nazarchuk:

<https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>

Olena Ivaniushko:

<https://orcid.org/0000-0002-7700-075X>

Dmytro Dmytriiev:

<https://orcid.org/0000-0001-6067-681X>

**Disclosures:** The authors declared no conflict of interest.

### Author Contributions:

**Conceptualization:** Dmytro Dmytriiev, Olexandr Nazarchuk;

**Writing:** Kateryna Ksenchyna, Olexandr Nazarchuk, Nataliya Matolinets;

**Review & editing:** Dmytro Dmytriiev, Kateryna Ksenchyna, Olexandr Nazarchuk.

**Ethical approval:** This study did not require ethical approval.

**Funding:** The authors received no financial support for their study.



© All authors, 2024

## Вступ

Хронічний біль – домінуюча хвороба людства в сучасному світі, що призводить до обмеження мобільності та щоденної діяльності. Різка зміна способу виконання повсякденних функцій ініціює розвиток і зміну психо-соціального статусу пацієнта, тривогу та депресію, зниження якості життя, що також є фактором ризику передчасної смерті.

Хронічний біль – це неприємний сенсорний та емоційний досвід, пов'язаний з фактичним або потенційним пошкодженням тканин, який зберігається більше 3 місяців [1, 2].

Понад 230 мільйонів людей щорічно проходять хірургічне лікування в усьому світі, і їхня кількість щорічно зростає [3].

Вторинний посттравматичний та післяопераційний біль – це проблема, з якою все частіше стикаються сьогодні в умовах війни медичні працівники в Україні. Хронічний біль є самостійною нозологічною одиницею, яка є серйозним ускладненням багатьох проведених хірургічних процедур. Насправді вважається, що до 80% пацієнтів відчувають післяопераційний біль різної інтенсивності. Гострий післяопераційний біль виникає у 10–50% осіб після звичайних операцій, тоді як хронічний післяопераційний біль вражає до 10% пацієнтів. Особливо часто розвивається після ампутацій (50-85%), торакотомії (5-65%), кардіохірургічних втручань (30-55%) та операцій на грудях (20-50%). Тривалий післяопераційний біль – основна нерозпізнана клінічна проблема [4].

Виявлено понад 20 хірургічних, психосоціальних, генетичних і екологічних факторів ризику. До них належать такі передопераційні фактори: тривога, депресія, порушення модуляції болю, генетичні фактори, розлади сну та катастрофічність. Під час інтраопераційної та післяопераційної фази загоєння факторами, які треба враховувати, є хірургічна техніка, пошкодження нерва та ішемія тканин. У пізньому післяопераційному періоді важливими факторами є гіпералгезія післяопераційного болю, хіміотерапія або променева терапія, повторна операція та різноманітні психосоціальні фактори. Враховуючи безліч нейромедіаторів і механізмів болю, залучених у процес трансфор-

мації гострого болю у хронічний, не дивно, що немає остаточних фармакологічних втручань для попередження або лікування післяопераційного болю. Здавалося б логічно, що комбінація механізмів має бути націлена різними підходами для пригнічення центральної сенсibiliзації. Габапентиноїди вважаються доцільним класом препаратів через їх пригнічуючий вплив на нейропатичний біль, а також їх анксиолітичну дію. Однак дані літератури суперечливі. Систематичний огляд 11 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) виявив, що габапентин знижує частоту післяопераційного болю, тоді як останній Кокранівський огляд і мета-аналіз це заперечують [5].

Це означає, що не всі фактори ризику формування вторинного хронічного болю, що виникає після хірургічних втручань, достатньо вивчені.

Однак можна припустити, що вищі ризики розвитку вторинного хронічного болю мають пацієнти, у яких не відбувається вчасне загоєння рани. Тривалий процес загоєння ранової поверхні безпосередньо пов'язаний з такими особливостями: мікробіоти рани, резистентності мікроорганізмів до антибіотиків, групи антибактеріальних засобів, обраних для лікування та тривалості експозиції препарату (Рис. 1).

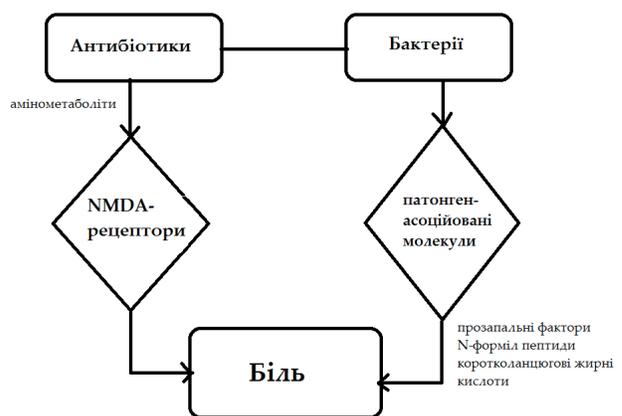


Рисунок 1. Нейроімунні фактори формування болю у хворого з активним запальним процесом

Клінічно бактеріальні інфекції викликають запалення та біль, що є нейроімунною відповіддю організму. Під час запалення активні імунні клітини в тканинах виділяють моле-

## Introduction

Chronic pain is one of the dominant diseases of humanity in the modern world, which leads to limitations in mobility and daily activities. Of course, a sudden change in the way of performing daily functions initiates the development and change of the patient's psycho-social status, anxiety and depression, and a decrease in the quality of life, which is also a risk factor for premature death. Chronic pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or perceived tissue damage that persists for over three months [1, 2].

More than 230 million people undergo surgical treatment worldwide each year, and the number is increasing annually [3].

Secondary post-traumatic and post-operative pain is a problem that is increasingly encountered by medical professionals in Ukraine today in the conditions of war. Chronic pain is an independent nosological unit, which is a severe complication of many performed surgical procedures. It is estimated that up to 80% of patients experience post-operative pain of varying intensity. Acute post-operative pain occurs in 10–50% of people after routine surgery, while chronic pain as a result of surgical interventions has up to 10% of patients. It develops significantly often after amputations (50–85%), thoracotomies (5–65%), cardio-surgical interventions (30–55%), and chest surgeries (20–50%). Long-term post-operative pain is one of the primary, mostly unrecognized clinical problems [4]. Over 20 surgical, psycho-social, inherent, and surrounding factors are known as risk factors. The main pre-operative factors are psychological disorders, altered perception and pain, inherent factors, insomnia, and catastrophizing. Determinants of the abnormal healing process which are related to surgical interventions might be different techniques, nerve impairment, and long ischemia. In the remote period, hyperalgesia, medicines, radiation therapy, re-operation, and many other personality characteristics serve as important factors. Unfortunately, there are currently no definitive proper measures for the prevention and treatment of post-operative pain since the process of

chronic pain appearance is still not fully understood. However, many neurotransmitters are known, and various pain mechanisms are considered. Of course, it is evident that such measures should suppress central sensitization. Gabapentinoids are effective because of their ability to specifically affect the neuropathic type of pain. Still, the data from the literature remain contradictory. Analysis of 11 studies showed that gabapentin characterizes gabapentin was described as capable of influencing post-operative pain. At the same time, in the Cochrane review and meta-analysis, such properties of gabapentin have been disproved [5].

This means that not all determinants for pain formation arising after surgical interventions have been sufficiently studied.

However, it can be assumed that patients whose wounds do not heal in time have a predisposition to the development of secondary chronic pain. The long healing process of the wound surface is directly related to the following features: the wound microbiota, the resistance of microorganisms to antibiotics, the group of antibacterial agents chosen for treatment and the duration of exposure to the drug (Fig. 1).

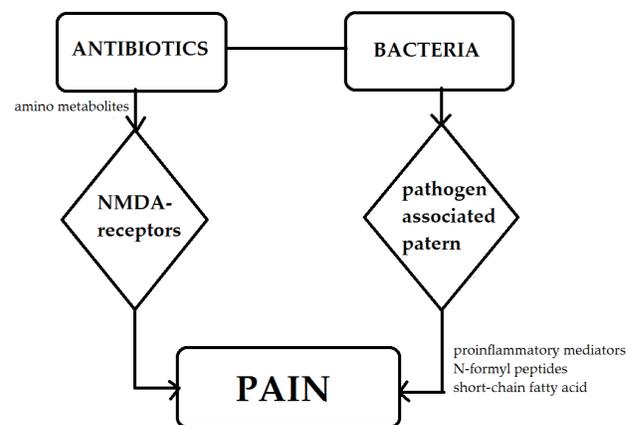


Figure 1. Neuroimmune factors of pain formation in patient with active inflammatory process

Clinically, bacterial infections cause inflammation and pain, a neuroimmune body response. During inflammation, immune cells, acting on peripheral nerve endings, trigger the mechanism of activation of the sensation of pain [6].

кулярні медіатори, які діють на периферичні нервові закінчення ноцицепторних нейронів, викликаючи больову сенсibiliзацію [6].

Безперечно, розуміння взаємодії між мікроорганізмами та чутливими системами нейронів може розкрити більше інформації для кращого пізнання ймовірних механізмів болю. Є дослідження, результати яких описують, що ноцицерцептори сигналізують та активуються у відповідь на речовини життєдіяльності патогенних бактерій. Цей процес індукує біль, що також стимулює нейрогенне запалення і нейроімунні процеси, як захисні реакції тіла людини. Основу будови клітинної стінки грам негативних бактерій становлять ліпополісахариди, що асоціюються з патогенними структурами та виділяються бактеріями в оточуючі тканини під час інфекційного процесу [7].

Також фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- $\alpha$ ), ключовий прозапальний цитокін, який стимулює цитокиновий шторм і стимулює каскад інших цитокінів, пов'язаних з больовими шляхами. В результаті відбувається індукція та модуляція нейропатичного болю, що сприяє периферичній (первинним аферентам) і центральній (спинний мозок) сенсibiliзації. Ноцицепторні нейрони також сенсibiliзуються під дією інтерлейкінів IL-1 $\beta$  та IL-6, що вирбляються тучними клітинами, макрофагами та нейтрофілами. Також активуються Toll-like рецептори, що підтримують каскад імунної відповіді [8].

Відомо, що з виникненням болю пов'язані бактеріальні та грибові, вірусні інфекції. Мікроорганізми впливають на механізми формування болю безпосередньо й опосередковано. В першому випадку патогенні чинники декретують фактори вірулентності (токсини) та в підсмку пошкоджують тканини. Рецептори розпізнавання патогенів імунної системи господаря активуються та виявляють шкідливі фактори. Доведено, що токсини та патогенно-асоційовані речовини можуть впливати на сенсорні структури, викликаючи біль. Також біль виникає безпосередньо через саме пошкодження тканин [9].

Ми провели аналіз опублікованих робіт за період 2014-2024 роки у таких медичних базах даних: Pub Med, Google Scholar, Medline,

Cochrane Library. Всі дослідження стосувались пошуку відповідей на питання щодо додаткових можливих факторів формування вторинного хронічного післяопераційного та посттравматичного болю. До уваги прийняли такі можливі чинники, як нейротоксична дія антибіотиків та вплив мікробіоти рани. Групу виключення становили клінічні випадки, абстракти, книги, монографії незалежно від року публікації та дослідження, опубліковані до 2014 року. Пошук проводили за такими ключовими словами: «chronic postsurgical pain», «antibiotics neurotoxicity», «peripheral neuropathy», «NMDA-receptors».

### **Антибіотикотерапія: проблеми сучасності**

Відкриття антибіотиків – це одне із найзначущіших відкриттів не тільки для практичної сфери медицини, а й для людства загалом. Перші дослідження в цьому напрямі проводили ще з початку 1900-х років. Перший антибіотик був відкритий у 1920 році і мав назву сальварсан, хоча початком ери антибіотиків вважається відкриття Флемінгом, Флорі та Чейном у 1945 році пеніциліну. Справді, це була своєрідна революція у сфері медицини, оскільки це безпосередньо допомогло зменшити рівень ускладнень і смертності від інфекційних захворювань. Безліч медичних маніпуляцій та процедур стали можливими. Сьогодні у XXI столітті ми опинилися на порозі «пост антибіотичної» ери. Зловживання застосуванням антибіотиків сформувало нові ризики повернутись у період неефективності антимікробних препаратів, бо кількість резистентних збудників зростає. Людство знову може натрапити на таку ж проблему, що і понад 100 років тому. Наприклад, відповідно до прогнозів уряду Великої Британії в умовах відсутності прийняття негайних рішень та дій до 2050 року щорічно помиратиме 10 мільйонів людей від стійких до ліків інфекцій [10].

Традиційний підхід оцінки ефективності досліджує зв'язок між часом експозиції антибіотика та відповіді на них клінічно значущих мікроорганізмів, що прогнозує ефективність терапії у пацієнтів. Фармакокінетика може сильно відрізнятись в різних групах пацієнтів, враховуючи певні індивідуальні особливості. Наприклад, тяжкість інфекції, функція нирок, функція печінки, маса тіла й анато-

Understanding the interaction between microorganisms and the sensory systems of neurons can reveal more information for the putative pain mechanisms study. Some studies described that the nociceptor signal is activated in response to substances of vital activity of pathogenic bacteria. This process induces pain, which stimulates neurogenic inflammation and neuroimmune processes as protective reactions of the human body. The basis of the structure of the cell wall of gram-negative bacteria is lipopolysaccharides, which are associated with pathogenic structures and are secreted by bacteria into the surrounding tissues during the infectious process [7]. Also, it is known that tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) is a major cytokine that activates the production of other cytokines associated with pain sensation. Cytokine storm initiate primary afferents and spinal cord sensitization. Nociceptors are also activated under the influence of interleukins IL-1 $\beta$  and IL-6. Toll-like receptors that support the cascade immune response are also activated [8].

It is known that both bacterial, fungal and viral infections are associated with pain. Microorganisms affect the mechanisms of pain formation directly and indirectly. In the first case, pathogenic factors secrete virulence factors (toxins) and damage tissues. Pathogen recognition receptors of the host's immune system are activated and detect harmful factors. It has been proven that toxins and pathogen-associated substances can affect sensory structures, causing pain. Also, pain occurs directly due to tissue damage [9].

We analyzed published works for 2014–2024 in the medical databases PubMed, Google Scholar, Medline and Cochrane Library. All studies were related to the search for answers to questions about additional possible factors in the formation of secondary chronic post-operative and post-traumatic pain. Possible factors, such as the neurotoxic effect of antibiotics and the influence of wound microbiota, were considered. The exclusion group consisted of clinical cases, abstracts, books, monographs regardless of the year of publication, and studies published before 2014. The search was conducted using the following keywords: "chronic postsurgical

pain," "antibiotics neurotoxicity," "antibiotic resistance," "peripheral neuropathy," and "NMDA-receptors."

### **Antibiotic therapy: modern problems**

The discovery of antibiotics is one of the most significant discoveries in the practical field of medicine and humanity. The first studies in this direction were carried out since the beginning of the 1900s. Thus, the first antibiotic was discovered in 1920 and was called salvarsan. However, the discovery of penicillin by Fleming, Florey and Chain in 1945 is considered the beginning of the era of antibiotics. Indeed, it was a kind of revolution in the field of medicine, because it directly allowed to reduce the level of complications and mortality from infectious diseases. Many medical manipulations and procedures have become possible. However, in the 21st century, we are on the threshold of a "post-antibiotic" era. Misuse of antibiotics has created new risks of returning to the era of antimicrobial ineffectiveness as the number of resistant pathogens increases. Humanity may face the same problem again more than 100 years later. For example, according to the forecasts of the government of Great Britain, in the absence of immediate decisions and actions, by 2050, deaths from infections not susceptible to drugs will increase, with approximately 10 million cases every year [10].

The traditional approach to evaluating effectiveness examines the relationship between the time of exposure to an antibiotic and the response to them of clinically significant microorganisms, which predicts the effectiveness of therapy in patients. Pharmacokinetics can vary significantly in different groups of patients, taking into account certain individual characteristics. For example, the severity of infection, renal function, liver function, body weight, and anatomical abnormalities can significantly alter drug clearance, volume of distribution, and protein binding. Taking into account the effect of antibiotics on the patient's microbiota is essential in developing an optimal treatment regimen, given that the issue of the development of resistance of commensal bacteria is a prognostic negative factor [11–13].

мічні особливості можуть суттєво змінити кліренс препаратів, їхній об'єм розподілу, і зв'язування з білками. Важливим у розробці оптимального режиму лікування є врахування впливу антибіотиків на мікробіоту пацієнта, враховуючи, що питання розвитку резистентності бактерій-коменсалів є прогностично негативним фактором [11-13].

Також наслідки комбінованої антибіотикотерапії важких інфекцій, викликаних грам негативними бактеріями (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, and *Enterobacteriaceae*) є дискусійною темою. Звичайно, не можна заперечити можливі переваги комбінації антимікробних засобів порівняно з їх монотерапією. Бажаними очікуваними ефектами є більш широкий антибактеріальний спектр, синергічна дія, зниження ризику появи резистентності під час лікування. Водночас варто уникати надмірного застосування комбінацій антимікробних засобів, оскільки це може стати фактором ризику прояву токсичності, суперінфекції, появи резистентних штамів і вищих затрат на забезпечення медичної допомоги [14, 15].

Та проблема подолання резистентності до антибіотиків це не єдине питання, пов'язане з їх застосуванням, на яке необхідно знайти відповіді сучасній медицині. Проблемою антибіотикотерапії, як і будь-яких інших лікарських засобів, є виникнення багатьох можливих побічних реакцій, які пов'язані з їхнім прийомом. Побічна реакція на препарат це поняття, що розглядається як очікуваний, небажаний, шкідливий або неприємний ефект, який виникає під час його звичайного клінічного застосування. Побічні реакції з'являються в амбулаторних і у госпіталізованих пацієнтів.

Притаманним є прояв широким спектром клінічних симптомів, починаючи від легких і закінчуючи небезпечними для життя розла-

дами. За даними літератури побічні реакції виникають у 5–10% випадків госпіталізації та до 0,1–0,3% побічних реакцій, можуть бути серйозними та стати причиною смерті [16].

За оцінками, антибіотики найбільш широко використовувалися ліки у клінічних умовах. Незважаючи на беззаперечну користь антибактеріальних засобів, одна із серйозних небажаних шкідливих дій – це нейротоксичність. Це той фактор, що може призвести до тяжких ускладнень і навіть смерті. Судоми, енцефалопатія, нейропатія зорового нерва, периферична нейропатія (ПН) та загострення міастенії гравіс є важливими прикладами нейротоксичних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням антибіотиків. Серед всіх груп антибіотиків найбільш часто з нейротоксичними побічними ефектами асоціюються хінолони та бета-лактами. Однак варто зауважити, що інші групи антибіотиків, такі як аміноглікозиди, тетрацикліни, кліндаміцин, еритроміцин, поліміксини, етамбутол, ізоніазид і хлорамфенікол, також можуть викликати серйозну нейротоксичність [17].

### Порівняння стану вивчення питання резистентності та нейротоксичності антибіотиків

Ми провели порівняльний аналіз активності вивчення таких проблем антибіотикотерапії, як резистентність і нейротоксичність.

Пошук провели у медичних наукометричних базах Pub Med, GoogleScholar, порівнюючи кількість публікацій за період 2014-2024 роки та попередні 10 років, тобто у період 2003-2013 роки. Використовували однакові ключові слова у кожній науко метричній базі: «antibiotic resistance» та «antibiotic neurotoxicity» (Табл. 1).

У медичній національній бібліотеці Medline порівняли кількість публікацій в цілому, оскільки в цій базі є можливості розподілу

Таблиця 1

### Порівняльний аналіз активності вивчення проблем резистентності та нейротоксичності антибіотиків

Ключове слово	«antibiotic resistance»		«antibiotic neurotoxicity»	
	2003-2013pp.	2014-2024pp.	2003-2013pp.	2014-2024pp.
База даних				
Pub Med	2666	8787	24	58
GoogleScholar	49500	47700	17700	17200

Also, the consequences of combined antibiotic therapy for severe bacterial infections caused by *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and *Enterobacteriaceae* are highly controversial topics. Of course, one cannot deny the possible advantages of a combination of antimicrobials compared to their monotherapy. The desired expected effects are a broader antibacterial spectrum, a synergistic effect, and a reduced risk of developing resistance during treatment. At the same time, excessive use of combinations should be avoided by antimicrobial agents, it can cause toxicity, superinfection, formation of non-sensitive strains, and higher costs of medical care [14, 15].

However, the problem of overcoming resistance to antibiotics is not the only issue related to their use, to which modern medicine needs to find answers. Of course, the problem of antibiotic therapy, like any other medicine, is the occurrence of many possible side reactions associated with their use. Adverse drug reaction is a concept that is considered an expected and harmful reaction that occurs during drug use. Adverse reactions occur in outpatients and hospitalized patients and may manifest as disorders of varying severity. According to the literature, adverse reactions occur in 5–10% of hospitalizations, and up to 0.1–0.3% of adverse reactions can be serious and cause death [16].

Antibiotics are estimated to be among the most widely used drugs in clinical settings. Despite the undeniable benefits of antibacterial agents, one serious adverse effect is neurotoxicity. This is the factor that can lead to serious complications and even death. Convulsions, encephalopathy, optic neuropathy, peripheral neuropathy (PN) and exacerbation of myasthenia gravis are important examples of neurotoxic side effects associated with antibiotic use. Among all groups of antibiotics, quinolones and beta-lactams are most often

mentioned as neurotoxic. However, it should be noted that several other classes of antibiotics, especially aminoglycosides and tetracyclines, antituberculosis drugs also hurt the nervous system [17].

### Comparison of the study of resistance and neurotoxicity of antibiotics

We conducted a comparative analysis of the activity of studying such problems of antibiotic therapy as resistance and neurotoxicity.

The search was conducted in the medical scientific-metric databases PubMed and Google Scholar, comparing the number of publications for 2014–2024 and the previous ten years, that is, in the period 2003–2013. The same keywords were used in each scientific metric base: “antibiotic resistance” and “antibiotic neurotoxicity” (Table 1).

In the Medline National Library of Medicine, the number of publications was compared since this database allows for distribution according to various criteria. The same keywords, “antibiotic resistance” and “antibiotic neurotoxicity,” were used; search results were 1,678 and 34, respectively.

### N-methyl-D-aspartate receptors

Despite the small amount of information regarding the mechanism of neuropathic pain, there is evidence of dysfunction in the opioid and glutamatergic systems. Glutamate receptors of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) type are important for normal work of the nervous system, covering the fundamentals of excitatory neurotransmission to synaptic plasticity, learning, and memory complexities. NMDA receptors have long been the subject of research in transmitting excitatory input from primary sensory neurons to the brain [18, 19].

The specific chemicals that can pass through the membrane of NMDA receptors are still un-

Table 1

### Comparative analysis of the activity of studying the problems of resistance and neurotoxicity of antibiotics

Keywords	antibiotic resistance		antibiotic neurotoxicity	
	2003–2013	2014–2024	2003–2013	2014–2024
database				
PubMed	2666	8787	24	58
GoogleScholar	49500	47700	17700	17200

за різними критеріями. Використовували ці самі ключові слова «antibiotic resistance» та «antibiotic neurotoxicity», результати пошуку, відповідно, – 1678 та 34.

### **N-метил-D-аспартат рецептори**

Незважаючи на невелику кількість інформації щодо механізму виникнення нейропатичного болю, є докази дисфункції в опіоїдній ( $\mu$ -опіоїдний рецептор – MOR) і глутаматергічній системах (рецептор N-метил-D-аспартату – NMDA). Глутаматні рецептори типу N-метил-D-аспартат (NMDA) є важливою ланкою у роботі нервової системи, що охоплюють основи збудження нейротрансмісії до складнощів синаптичної пластичності, навчання та пам'яті. Рецептори NMDA протягом тривалого часу були об'єктом досліджень ініціації і підтримання центральної сенсibilізації після ноцицептивної стимуляції. Процес передачі збуджувальних вхідних сигналів відбувається від первинних сенсорних нейронів до головного мозку через спинний мозок [18, 19].

Специфічні катіони, які можуть проходити через мембрану NMDA рецепторів, досі невідомі. У випадку хронічного запального болю та нейропатичного болю активація NMDA рецепторів сприяє центральній сенсibilізації. Глутамат є швидким збуджуючим передавачем перших сенсорних синапсів. Периферичні шкідливі подразники активують ноцицептивні аферентні волокна (волокна A $\delta$  і C) і вхідні потенціали дії викликають вивільнення глутамату в спинному мозку. За нормальних фізіологічних умов субодиноці NR2B розташовані постсинаптично. Активація субодиноць NR2B призводить до відділення іонів від NR2B, що змінює іонну проникність. Активація субодиноці NR2B відбувається через пресинаптичне вивільнення глутамату.

Збільшення збудливості постсинаптичного потенціалу додатково призводить до відділення Mg<sup>2+</sup> від субодиноці NR2B, підвищуючи рівень збудливості цього потенціалу, і як наслідок біль посилюється. Крім того, деякі нейропептиди, такі як речовина P і нейрокінін A також вивільняються в спинному мозку. Глутамат і нейропептиди активують нейрони спинного мозку, враховуючи ті, що посилають сигнали до супраспинальних структур. Як захисна реакція на шкідливі подразники, ендogenous системи моду-

ляції болю також активуються. Центральна сенсibilізація є різновидом довготривалої адаптивної нейропластичності, яка посилює сигналізацію болю, впливаючи на нейрони спинного мозку, що призводить до формування «пам'яті болю» [20, 21].

Магній і кетамін є двома основними антагоністами рецепторів NMDA. Позаяк магній може регулювати надходження кальцію в клітин, цим самим антагонізуючи рецептори NMDA, багато досліджень досліджували його використання як ад'юванта знеболюючих препаратів. Останні дослідження свідчать про можливість використовувати антагоністи рецепторів NMDA для лікування післяопераційного болю і різних гострих та хронічних больових станів [22].

Багато досліджень за останні роки відображають, що запалення та пошкодження нервів призводять до тривалої синаптичної пластичності, яка посилює та підтримує сигналізацію болю. Саме це явище і називають больовою сенсibilізацією, що є критичним фактором для розвитку стійкого післяопераційного болю шляхом стимуляції ранової гіпералгезії [23].

### **Периферична нейропатія**

Поширеність периферичної нейропатії в загальній популяції коливається від 1% до 7%, з вищими показниками серед осіб старше 50 років. Поширені відомі причини охоплюють цукровий діабет, здавлення або пошкодження нерва, вживання алкоголю, вплив токсинів, ліків, спадкові захворювання та дефіцит харчування. Периферична нейропатія є ідіопатичною у 25-46% випадків. Діагноз потребує детального збору анамнезу, фізичного огляду й обґрунтованого лабораторного дослідження [24-26].

Біль, що є проявом периферичної нейропатії, очевидно є наслідком ураження нерва, достатнього для формування невриноми або індукування іншим способом пошкоджених аксонів для хронічного генерування потенціалів дії. Спотворена нейронна активність є серйозним механічним чинником, що обґрунтовується зниженням нейропатичного болю шляхом застосування місцевого анестетика до пошкодженої ділянки нерва, що усуває нейропатичний біль.

known. Activation of NMDA receptors contributes to the formation of central sensitization. As a result of the activation of nociceptive afferent fibers, glutamate is released in the spinal cord; the NR2B subunit is activated and ion permeability changes.

An increase in the excitability of the postsynaptic potential additionally leads to the separation of Mg<sup>2+</sup> from the NR2B subunit, increasing the excitability level of this potential, and as a result, pain increases. Also, endogenous pain perception systems are activated in response to neuropeptides such as substance P and neurokinin A. In this way, there is a basis for developing adaptive neuroplastic processes that can contribute to the "pain memory" formation [20, 21].

The most well-known and researched NMDA receptor antagonists are magnesium and ketamine. It is believed that due to their mechanism of action, they can have a pain-relieving effect, which is why they are associated today with new possibilities in treating post-operative pain and various acute and chronic pain conditions [22].

In recent years, much attention has been paid to studying the concept of pain sensitization. Inflammation and nerve damage contribute to increased pain signaling, stimulating wound hyperalgesia. These processes can directly affect the formation of long-term post-operative pain [23].

### **Peripheral neuropathy**

Peripheral neuropathy (PN) occurs in 1% to 7% of cases in the general population, with a predominance in people over the age of 50. The causes described in various literature sources are diabetes, mechanical impact on the nerve, alcohol, toxins, drugs, heredity, and nutritional deficiency. The causes of peripheral neuropathy in 25–46% of patients are not established [24-26].

Pain, which is a manifestation of peripheral neuropathy, is obviously the result of the chronic generation of action potentials of the damaged nerve. Distorted nerve activity is a serious mechanism and factor in neuropathic pain. Early application of local anesthetics to the damaged nerve area can reduce neu-

ropathic pain. PN is divided into acute and chronic, depending on the duration of symptoms. If acute neuropathy is usually identical to emergency conditions, then chronic neuropathy develops over several months. Also, depending on the manifestations and the damaged structure, PN can be sensory (PSN) and motor (PMN). PNS is formed when the interaction of the somatic and autonomic nervous systems is disturbed. In simple words, PSN is impaired perception of information from the environment by the sensory organs and/or impaired transmission of information from sensory organs to the brain. Different symptoms depend on the nerve damage. The main manifestations of PSN are increased and changed sensitivity and an increased feeling of pain. Symptoms characteristic of PMN are progressive muscle weakness, fasciculations or convulsions. Psychological disorders and sleep problems are also frequent secondary effects. According to the International Association for the Study of Pain (IASP), neuropathic pain, which is often a manifestation of the development of peripheral neuropathy, is associated with damage to the somatosensory nervous system work and chronic pain [27].

Qualitative signs of peripheral sensory nerve damage are tingling, burning, or electric shock sensations. Such symptoms meet the clinical criteria used in questionnaires to diagnose neuropathic pain [28].

Literature data confirms that pain is a common symptom in the European population of elderly patients. They often have comorbid conditions and are at increased risk of polypharmacy and, therefore, adverse events, iatrogens, and possible hospitalizations. Pain is one of the most frequent complaints that creates the need for medication. The effectiveness of painkillers has not been thoroughly investigated, as elderly patients are not usually included in clinical trials. Drugs used for the management of neuropathic pain can cause dangerous effects for older people, such as pronounced sedation, the possibility of falls, and cognitive impairment [29].

### **Antibiotic therapy and neurotoxicity: possible connections**

Antibiotics are estimated to be among the most widely used drugs in clinical settings

Залежно від тривалості симптомів ПН поділяють на гостру та хронічну. Якщо гостра нейропатія зазвичай тотожна невідкладним станам, то хронічна розвивається протягом кількох місяців. Найбільш поширеними причинами периферичної нейропатії є діабет, зловживання алкоголем, ВІЛ-інфекція та ліки. Також залежно від проявів та пошкодженої структури ПН буває сенсорною (ПСН) та моторною (ПМН). ПНС формується порушенням роботи соматичної нервової системи та вегетативної нервової системи. Простими словами, ПСН – це порушене сприйняття органами чуття інформації з навклишнього середовища, та/або порушена передача інформації від органів чуття до головного мозку. У пацієнта з'являються різні симптоми залежно від того, який тип нервового волокна найбільше пошкоджений. Основні прояви ПСН характеризується позитивними (наприклад, алодинія, гіпералгезія, біль, парестезія, дизестезія та гіперпатія) або негативними ознаками (втрата чутливості, гіпестезія, гіпоалгезія та знижене потовиділення). Симптоми характерні для ПМН – це прогресуюча м'язова слабкість, фасцикуляції або судоми. Також частими вторинними наслідками є розлади сну, депресії або тривога. Нейропатичний біль, що часто є проявом розвитку периферичної нейропатії, відповідно до Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP) визначається як «біль, спричинений ураженням або захворюванням сомато-сенсорної нервової системи». ПН також можна класифікувати як захворювання або клінічні стан асоційоване з хронічним болем [27].

Якісні ознаки нейропатичного болю, що виникає внаслідок ушкодження периферичного сенсорного нерва, охоплюють відчуття пощипування, печіння, поколювання або удару електричним струмом. Такі симптоми відповідають клінічним критеріям, що використовуються в опитувальниках для діагностики нейропатичного болю [28].

Дослідження, проведені Barbosa et al., підтверджує, що біль є поширеним симптомом серед населення Європи віком 65 років і старше. Особи похилого віку часто мають коморбідні стани, і ризик поліпрагмазії у них зростає, а отже, і побічних дій, ятрогеній та можливих госпіталізацій. Однак дослідження

засвідчують, що певні симптоми, наприклад, біль, також сприяють збільшенню вживання лікарських засобів. Крім того, оцінка ефективності знеболюючого лікування обмежена, оскільки це стосується літніх людей, а вони часто виключаються з клінічних випробувань. Седація, підвищена частота падінь, когнітивні порушення, перераховані серед побічних ефектів препаратів для лікування невропатичного болю, які можуть бути ризикованими для літнього пацієнта [29].

### **Антибіотикотерапія та нейротоксичність: можливі зв'язки**

За оцінками, антибіотики найбільш широко використовувалися ліки у клінічних умовах серед усіх вікових груп. Водночас метронідазол зазвичай викликає лише легкі або помірні побічні ефекти, такі як нудота, біль у животі і діарея. Серйозна нейротоксичність, нейропатія зорового нерва, периферична нейропатія та енцефалопатія повідомлялися в рідкісних випадках. Зв'язок між застосуванням метронідазолу та як наслідком нейротоксичністю повністю не з'ясований. Рао та його колеги припустили, що вільні радикали завдають шкоди структурі нерва, тоді як Алстон запропонував можливе утворення хімічного компонента – аналогу тіаміну, що утворюється з метронідазолу та може призвести до нейропатії, подібної при дефіциті харчування. З іншого боку, деякі вчені вважають, що спільно метронідазол і його метаболіти провокують гальмування синтезу РНК білка і аксональну дегенерацію нервового волокна.

Периферична нейропатія при короткому терміні застосування метронідазолу (4 тижні) розвивається нечасто, хоча ризик периферичної нейропатії посилюється при сумарно отриманій дозі вище 42 г; однак цей ефект є оборотним після припинення терапії препаратом. Мозочкова дисфункція, порушення зору, вестибулотоксичність, кохлетоксичність, атактична хода, дизартрія та судоми є можливими побічними ефектами, що розвиваються внаслідок застосування метронідазолу. Метронідазол є ефективним проти анаеробних бактерій (наприклад, *Bacteroides fragilis*) особливо у комбінації з іншими антибіотиками, такими як цефазолін, цефуроксим, цефтриаксон, хінолон, цефтазидим, цефепім, карбапенеми, піперацилін.. Дозування метронідазолу зміню-

among all age groups. At the same time, metronidazole usually causes only mild side effects, severe neurotoxic effects are rarely mentioned, for example, effects on peripheral nerve endings and encephalopathy. The relationship between metronidazole use and resulting neurotoxicity remains unclear. Some studies have suggested that free radicals damage the nervous system, and the formation of a thiamine-like chemical that is formed from metronidazole can lead to a neuropathy similar to a nutritional deficiency. On the other hand, some scientists believe that metronidazole and its metabolites provoke the degeneration of axons of nerve fibers.

Peripheral neuropathy with a short period of metronidazole treatment (not more than four weeks) develops infrequently, although the risk of peripheral nerve impairment is high with a total received dose of more than 42 g; however, this effect is reversible after discontinuation of drug therapy. Cerebellar dysfunction, visual disturbances, vestibulotoxicity, cochleotoxicity, ataxic gait, dysarthria, and convulsions are possible side effects that develop as a result of metronidazole use. Combinations of metronidazole in combination with a group of cephalosporin antibacterial agents and carbapenems are successfully used against anaerobic bacteria. Metronidazole dosage can vary in infectious processes caused by anaerobic bacteria, but the most common dosage encountered is 500 mg intravenously three times a day. Symptoms completely disappeared in almost all patients. Thus, impressions of peripheral nerves rarely occur when using a total dose of metronidazole less than 42 g. Using higher doses of metronidazole likely increases the risk of neurotoxic effects, but it should be noted that these effects are not persistent and may disappear after the drug is stopped [30–31].

However, according to some experts, metronidazole should be included in drugs with a probable neurotoxic effect. When using it, the possible consequences of its appointment should be considered [32–34].

In another study of 5,357 patients with sporadic peripheral neuropathy and 17,285 con-

trols, oral fluoroquinolones were associated with an increased risk of peripheral nerve impairment. The risk of side effects from the use of fluoroquinolones became higher every day with each additional day and persisted for six months after the end of their treatment. Compared with the use of amoxicillin and clavulanate, when no significant risk was established. The number of patients with side effects after the average course of fluoroquinolones was the largest in men and elderly patients. Recently, the Food and Drug Administration (FDA) required changes to the package insert to emphasize this adverse effect of fluoroquinolones [35].

Also, the FDA recommends using fluoroquinolones only in cases of infectious processes in which other agents are ineffective due to the high risk of toxicity. In Europe, the European Medicines Agency carried out the safety review. Despite the recognition of the risk of peripheral neuropathy, there is limited data to quantify both the relative and absolute risk from exposure to fluoroquinolones. To our knowledge, only one observational study on this topic, a case-control study using US administrative claims data, reported an increased risk of peripheral neuropathy in those currently taking fluoroquinolones. The study aimed to quantify the relative and absolute risk of peripheral neuropathy with fluoroquinolones and explore potential associated risk factors. Simultaneous use of other drugs may increase the risk of affecting peripheral nerve fibers.

The mechanisms of damage to peripheral nerve fibers resulting from fluoroquinolone treatment are unknown. Fluoroquinolones are regularly studied for their safety and possible risks of developing chronic effects on the muscles and nervous system. Morales et al. conducted a case-control study that demonstrated an association between fluoroquinolone use and a higher risk of neuropathy than in fluoroquinolone-naïve patients. The highest risk occurs in men aged over 60. The strength of this study was that the control group used other different antibiotics that did not increase the risk of neuropathy [36–38].

In conclusions: Traumatic injuries that require surgical treatment are accompanied by the ap-

ється при анаеробних інфекціях; однак 500 мг вводять внутрішньовенно кожні 8 годин, бо це найбільш поширена доза. Майже у всіх пацієнтів симптоми повністю зникли. Підсумовуючи, периферична нейропатія рідко трапляється у пацієнтів, які отримують  $\leq 42$  г загальної дози метронідазолу. Пацієнти, які отримують вищі загальні дози, можуть мати вищий ризик розвитку периферичної нейропатії, але у більшості пацієнтів симптоми зникають після припинення терапії [30-31].

Однак метронідазол, на думку деяких експертів, має бути включений до великого списку потенційно нейротоксичних засобів і за його використання можливість його адміністрування пам'ятати про можливі ризики [32-34].

За даними іншого дослідження, в якому взяли участь 5357 пацієнтів із випадковою периферичною нейропатією та 17285 пацієнтів контрольної групи, пероральне застосування фторхінолонів було пов'язане зі збільшенням відносної частоти периферичної нейропатії. Ризик збільшувався приблизно на 3% з кожним додатковим днем поточного впливу фторхінолонів і зберігався протягом 180 днів після закінчення їх прийому. Не спостерігалось істотного підвищення ризику при пероральному застосуванні амоксициліну та клавуланату. Абсолютний ризик при поточному пероральному застосуванні фторхінолонів становив 2,4 (95% ДІ, 1,8-3,1) на 10 000 пацієнтів на рік. Кількість пацієнтів зі шкідливими проявами після 10-денного курсу становила 152 083 (95% ДІ, 117 742-202 778) і була найбільшою серед чоловіків і пацієнтів старше 60 років. Нещодавно Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) вимагало внести зміни до інструкції препаратів, щоб наголосити на цьому несприятливому ефекті фторхінолонів [35].

У липні 2016 року FDA надало рекомендації, що фторхінолони повинні бути використані виключно для пацієнтів, які не мають інших варіантів лікування гострого бактеріального синуситу, гострого загострення хронічного бронхіту і неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів через високий ризик серйозних побічних ефектів. У Європі огляд безпеки проводив Комітет з оцінки ризиків фармаконагляду Європейського агентства з

лікарських засобів. Незважаючи на визнання ризику периферичної нейропатії, є обмежені дані щодо кількісної оцінки відносного та абсолютного ризику від впливу фторхінолонів. Наскільки нам відомо, на цю тему було проведено лише 1 обсерваційне дослідження, дослідження типу «випадок-контроль» з використанням даних адміністративних претензій США, яке повідомляло про підвищений ризик периферичної нейропатії у тих, хто зараз приймає фторхінолони. Мета цього дослідження – кількісно визначити відносний і абсолютний ризик периферичної нейропатії, які пов'язані з впливом фторхінолонів, і дослідити потенційні фактори, пов'язані з цим ризиком. Одночасний прийом інших препаратів може збільшити ризик периферичної нейропатії.

Точний механізм дії фторхінолонів як причини периферичної нейропатії невідомий. Регулярно проводяться дослідження фторхінолонів з приводу безпеки та можливих ризиків розвитку хронічних ефектів на м'язи і нервову систему. Morales та інші в результатах власного дослідження типу випадок-контроль вказали на зв'язок між застосуванням фторхінолонів та підвищеною відносною частотою нейропатії порівняно з пацієнтами, які не лікувалися фторхінолонами. Найвищий ризик виникає у чоловіків старше 60 років. Перевагою цього дослідження було те, що у контрольній групі використовували інші різні антибіотики, які не підвищували ризик нейропатії [36-38].

У висновках: травматичні пошкодження, що потребують хірургічного лікування, супроводжуються появою багатьох факторів, які створюють передумови формування післяопераційного больового синдрому та потребують якнайшвидшої корекції. Вторинний післяопераційний хронічний біль є важливим питанням сьогодення, особливо в українській популяції, адже суттєво обмежує функціональну здатність, погіршує якість життя пацієнта та позначається на зміні його соціального статусу. Антимікробна терапія, як невід'ємна складова лікувальної тактики поранених впродовж гострого посттравматичного періоду, водночас із терапевтичною ефективністю має багато негативних віддалених наслідків, особливо у випадках тривалого системного застосування та потреби

pearance of factors that create prerequisites for the formation of post-operative pain syndrome and require the fastest possible correction. Secondary post-operative chronic pain is an important issue today, especially in the Ukrainian population, because it significantly limits functional capacity, worsens the quality of the patient's life and affects the change in his social status. Antimicrobial therapy, as an integral component of treatment tactics for the wounded during the acute post-traumatic period, simultaneously with therapeutic effectiveness, has several negative long-term consequences, especially in cases of long-term systemic use and the need to use several means of different pharmacological groups. Neurotoxicity is one of the main understudied side effects of long-term multicomponent antibiotic therapy, which has not been thorough-

ly studied to date. Among the key problematic factors that contribute to the appearance of remote peripheral neuropathy, the duration of administration, increased dosage, and possible combinations of antimicrobial drugs should be highlighted, as well as the persistence and exacerbating of manifestations of local inflammation with the participation of resistant opportunistic bacteria that colonize the lesion and can directly produce metabolites vital activities, pathogenicity factors with pro-inflammatory properties. This allows us to assume a significant role of persistence in the primary lesion of antibiotic-resistant opportunistic bacteria, as well as antibiotic therapy as a delayed iatrogenic factor, as predictors of the formation of chronic pain syndrome in the wounded.

## References

1. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jul 13; 93:284-290. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.04.006. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31004724; PMCID: PMC6538291.
2. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Sep 14; 67(36):1001-1006. doi: 10.15585/mmwr.mm6736a2. PMID: 30212442; PMCID: PMC6146950.
3. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Post-operative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep*. 2017 Mar 15; 2(2):e588. doi: 10.1097/PR9.0000000000000588. PMID: 29392204; PMCID: PMC5770176.
4. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019 Aug; 123(2):e273-e283. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023. Epub 2019 May 10. PMID: 31079836; PMCID: PMC6676152.
5. Rawal, Narinder. Current issues in post-operative pain management. *European Journal of Anaesthesiology*. March 2016. 33(3):160-171, | DOI: 10.1097/EJA.0000000000000366.
6. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol*. 2017 Jan;38(1):5-19. doi: 10.1016/j.it.2016.10.001. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27793571; PMCID: PMC5205568.
7. Baral, P., Udit, S. & Chiu, I.M. Pain and immunity: implications for host defence. *Nat Rev Immunol*. (2019); 19:433-447 <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0147-2>.
8. Duan YW, Chen SX, Li QY, Zang Y. Neuroimmune Mechanisms Underlying Neuropathic Pain: The Potential Role of TNF- $\alpha$ -Necroptosis Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 28;23(13):7191. doi: 10.3390/ijms23137191. PMID: 35806192; PMCID: PMC9266916.
9. Lagomarsino VN, Kostic AD, Chiu IM. Mechanisms of microbial-neuronal interactions in pain and nociception. *Neurobiol Pain*. 2020 Dec 11; 9:100056. doi: 10.1016/j.ynpai.2020.100056. PMID: 33392418; PMCID: PMC7772816.
10. Walsh CT, Wenczewicz TA: Prospects for new antibiotics: a molecule-centered perspective. *J Antibiot*. 2014, 67:7-22. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019 Oct; 51:72-80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31733401.
11. Bulman ZP, Wicha SG, Nielsen EI, Lenhard JR, Nation RL, Theuretzbacher U, et al. International Society of Anti-Infective Pharmacology; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-Infectives Study Group; International Society of Antimicrobial Chemotherapy Anti-Infective Pharmacology Working Group. Research priorities towards

використання кількох засобів різних фармакологічних груп. Нейротоксичність один з основних маловивчених побічних наслідків тривалої багатокомпонентної антибіотикотерапії, що достеменно не вивчена сьогодні. Серед ключових проблемних факторів, що сприяють появі віддаленої периферичної нейропатії можна виділити тривалість прийому, підвищене дозування та можливі комбінації антимікробних препаратів, персистенцію і поглиблення проявів місцевого запалення за участю стійких умовно-пато-

генних бактерій, які колонізують вогнище ураження та здатні продукувати безпосередньо метаболіти життєдіяльності, фактори патогенності з прозапальними властивостями. Це дає змогу припустити вагому роль персистенції в первинному вогнищі ураження антибіотикорезистентних опортуністичних бактерій, а також арнтибіотикотерапії як опосередкованого ятрогенного фактора як предикторів формування хронічного больового синдрому у поранених.

### Список літератури

1. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jul 13; 93:284-290. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.04.006. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31004724; PMCID: PMC6538291.
2. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Sep 14; 67(36):1001-1006. doi: 10.15585/mmwr.mm6736a2. PMID: 30212442; PMCID: PMC6146950.
3. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep*. 2017 Mar 15; 2(2):e588. doi: 10.1097/PR9.0000000000000588. PMID: 29392204; PMCID: PMC5770176.
4. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019 Aug; 123(2):e273-e283. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023. Epub 2019 May 10. PMID: 31079836; PMCID: PMC6676152.
5. Rawal, Narinder. Current issues in postoperative pain management. *European Journal of Anaesthesiology*. March 2016. 33(3):160-171, | DOI: 10.1097/EJA.0000000000000366.
6. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol*. 2017 Jan;38(1):5-19. doi: 10.1016/j.it.2016.10.001. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27793571; PMCID: PMC5205568.
7. Baral, P., Udit, S. & Chiu, I.M. Pain and immunity: implications for host defence. *Nat Rev Immunol*. (2019); 19:433-447 <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0147-2>.
8. Duan YW, Chen SX, Li QY, Zang Y. Neuroimmune Mechanisms Underlying Neuropathic Pain: The Potential Role of TNF- $\alpha$ -Necroptosis Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 28;23(13):7191. doi: 10.3390/ijms23137191. PMID: 35806192; PMCID: PMC9266916.
9. Lagomarsino VN, Kostic AD, Chiu IM. Mechanisms of microbial-neuronal interactions in pain and nociception. *Neurobiol Pain*. 2020 Dec 11; 9:100056. doi: 10.1016/j.ynpai.2020.100056. PMID: 33392418; PMCID: PMC7772816.
10. Walsh CT, Wenczewicz TA: Prospects for new antibiotics: a molecule-centered perspective. *J Antibiot*. 2014, 67:7-22. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019 Oct; 51:72-80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31733401.
11. Bulman ZP, Wicha SG, Nielsen EI, Lenhard JR, Nation RL, Theuretzbacher U, et al. International Society of Anti-Infective Pharmacology; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-Infectives Study Group; International Society of Antimicrobial Chemotherapy Anti-Infective Pharmacology Working Group. Research priorities towards precision antibiotic therapy to improve patient care. *Lancet Microbe*. 2022 Oct;3(10):e795-e802. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00121-5. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35777386.
12. Bulitta JB, Jiao Y, Drescher SK, et al. Four decades of  $\beta$ -lactam antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 143-56.
13. Crass RL, Dunn R, Hong J, Krop LC, Pai MP. Dosing vancomycin in the super obese: less is more. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 3081-86.
14. Tängdén T. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Ups J Med Sci*. 2014 May; 119(2): 149-53. doi: 10.3109/03009734.2014.899279. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24666223; PMCID: PMC4034552.
15. Nazarchuk OA, Dmytriiev DV, Dmytriiev KD, Nazarchuk HH, Zaletskiy BV. Characteristics of infectious complications in critically ill patients. *Wiad Lek*. 2018; 71(9):1784-1792. PMID: 30737942.

- precision antibiotic therapy to improve patient care. *Lancet Microbe*. 2022 Oct;3(10):e795-e802. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00121-5. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35777386.
12. Bulitta JB, Jiao Y, Drescher SK, et al. Four decades of  $\beta$ -lactam antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 143–56.
  13. Crass RL, Dunn R, Hong J, Krop LC, Pai MP. Dosing vancomycin in the super obese: less is more. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 3081–86.
  14. Tängdén T. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Ups J Med Sci*. 2014 May; 119(2): 149-53. doi: 10.3109/03009734.2014.899279. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24666223; PMCID: PMC4034552.
  15. Nazarchuk OA, Dmytriiev DV, Dmytriiev KD, Nazarchuk HH, Zaletskiy BV. Characteristics of infectious complications in critically ill patients. *Wiad Lek*. 2018; 71(9):1784-1792. PMID: 30737942.
  16. Hurkacz M, Dobrek L, Wiela-Hojeńska A. Antibiotics and the Nervous System-Which Face of Antibiotic Therapy Is Real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? *Molecules*. 2021 Dec 9; 26(24): 7456. doi: 10.3390/molecules26247456. PMID: 34946536; PMCID: PMC8708917.
  17. Rezaei, Naghme Javanshir; Bazzazi, Amir Mohammad; Naseri Alavi. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurology India*. Nov-Dec 2018; 66(6): 1732-1740.
  18. Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Furukawa H, Wollmuth LP, Gibb AJ, et al Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J Gen Physiol*. 2018; 150: 1081–1105.
  19. Stroebel D, and Paoletti P (2021). Architecture and function of NMDA receptors: an evolutionary perspective. *J Physiol* 599, 2615–2638.
  20. Li XH, Miao HH, Zhuo M. NMDA Receptor Dependent Long-term Potentiation in Chronic Pain. *Neurochem Res*. 2019 Mar; 44(3): 531-538. doi: 10.1007/s11064-018-2614-8. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30109556; PMCID: PMC6420414.
  21. Meng Y, Shen HL. Role of N-Methyl-D-Aspartate Receptor NR2B Subunit in Inflammatory Arthritis-Induced Chronic Pain and Peripheral Sensitized Neuropathic Pain: A Systematic Review. *J Pain Res*. 2022 Jul 18; 15: 2005-2013. doi: 10.2147/JPR.S367982. PMID: 35880050; PMCID: PMC9307865.
  22. Shin HJ, Na HS, Do SH. Magnesium and Pain. *Nutrients*. 2020 Jul 23; 12(8): 2184. doi: 10.3390/nu12082184. PMID: 32718032; PMCID: PMC7468697.
  23. Philippe Richebé, Xavier Capdevila, Cyril Rivat; Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology*. 2018; 129: 590–607 doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002238>.
  24. Dukewich M, Danesh A, Onyima C, Gupta A. Intractable acute pain related to fluoroquinolone-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2017; 31(2): 144-147. doi: 10.1080/15360288.2017.1301619.
  25. Estofan LJJ, Naydin S, Gliabus G. Quinolone-induced painful peripheral neuropathy: a case report and literature review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018; 6:2324709617752736. doi:10.1177/2324709617752736.
  26. Staff NP, Dyck PJB. On the association between fluoroquinolones and neuropathy. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):753-754. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0886.
  27. Szewczyk AK, Jamroz-Wiśniewska A, Rejdak K. A Retrospective Analysis of Pain Etiology in Middle-Aged Patients with Peripheral Neuropathy. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jul 31; 57(8):787. doi: 10.3390/medicina57080787. PMID: 34440993; PMCID: PMC8399428.
  28. C. Richard Chapman, Charles J. Vierck. The Transition of Acute Post-operative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *The Journal of Pain*. 2017; 18(4): 359.e1-359.e38. ISSN 1526-5900, <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.11.004>.
  29. Giovannini, S., van der Roest, H.G.; Carfi, A., Finne-Soveri, H., Garms-Homolová, V., Declercq, A.; Jónsson, P.V., et al. Polypharmacy in Home Care in Europe: Cross-Sectional Data from the IBenC Study. *Drugs Aging*. 2018; 35:145–152.
  30. Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jan; 23(1):397-401. doi: 10.26355/eurrev\_201901\_16788. PMID: 30657582.
  31. Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother* 2017; 73: 265-279.
  32. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 51:319-325.
  33. Coxon A, Pallis CA. Metronidazole neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976 Apr; 39(4): 403-5. doi: 10.1136/jnnp.39.4.403. PMID: 180258; PMCID: PMC492292.
  34. Refaeian A, Vest EL, Schmidt M, Guerra JD, Refaei MN, Refaeian M, et al. Ciprofloxacin-Induced Peripheral Neuropathy: A Case Report. *HCA Healthc J Med*. 2023 Oct 30; 4(5):383-387. doi: 10.36518/2689-0216.1400. PMID: 37969850; PMCID: PMC10635701.

16. Hurkacz M, Dobrek L, Wiela-Hojeńska A. Antibiotics and the Nervous System-Which Face of Antibiotic Therapy Is Real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? *Molecules*. 2021 Dec 9; 26(24): 7456. doi: 10.3390/molecules26247456. PMID: 34946536; PMCID: PMC8708917.
17. Rezaei, Naghmeh Javanshir; Bazzazi, Amir Mohammad; Naseri Alavi. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurology India*. Nov-Dec 2018; 66(6): 1732-1740.
18. Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Furukawa H, Wollmuth LP, Gibb AJ, et al Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J Gen Physiol*. 2018; 150: 1081-1105.
19. Stroebel D, and Paoletti P (2021). Architecture and function of NMDA receptors: an evolutionary perspective. *J Physiol* 599, 2615-2638.
20. Li XH, Miao HH, Zhuo M. NMDA Receptor Dependent Long-term Potentiation in Chronic Pain. *Neurochem Res*. 2019 Mar; 44(3): 531-538. doi: 10.1007/s11064-018-2614-8. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30109556; PMCID: PMC6420414.
21. Meng Y, Shen HL. Role of N-Methyl-D-Aspartate Receptor NR2B Subunit in Inflammatory Arthritis-Induced Chronic Pain and Peripheral Sensitized Neuropathic Pain: A Systematic Review. *J Pain Res*. 2022 Jul 18; 15: 2005-2013. doi: 10.2147/JPR.S367982. PMID: 35880050; PMCID: PMC9307865.
22. Shin HJ, Na HS, Do SH. Magnesium and Pain. *Nutrients*. 2020 Jul 23; 12(8): 2184. doi: 10.3390/nu12082184. PMID: 32718032; PMCID: PMC7468697.
23. Philippe Richebé, Xavier Capdevila, Cyril Rivat; Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology*. 2018; 129: 590-607 doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002238>.
24. Dukewich M, Danesh A, Onyima C, Gupta A. Intractable acute pain related to fluoroquinolone-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2017; 31(2): 144-147. doi: 10.1080/15360288.2017.1301619.
25. Estofan LJJ, Naydin S, Gliebus G. Quinolone-induced painful peripheral neuropathy: a case report and literature review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018; 6:2324709617752736. doi:10.1177/2324709617752736.
26. Staff NP, Dyck PJB. On the association between fluoroquinolones and neuropathy. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):753-754. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0886.
27. Szewczyk AK, Jamroz-Wiśniewska A, Rejdak K. A Retrospective Analysis of Pain Etiology in Middle-Aged Patients with Peripheral Neuropathy. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jul 31; 57(8):787. doi: 10.3390/medicina57080787. PMID: 34440993; PMCID: PMC8399428.
28. C. Richard Chapman, Charles J. Vierck. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *The Journal of Pain*. 2017; 18(4): 359.e1-359.e38. ISSN 1526-5900, <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.11.004>.
29. Giovannini, S., van der Roest, H.G.; Carfi, A., Finne-Soveri, H., Garms-Homolová, V., Declercq, A.; Jónsson, P.V., et al. Polypharmacy in Home Care in Europe: Cross-Sectional Data from the IBenC Study. *Drugs Aging*. 2018; 35:145-152.
30. Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jan; 23(1):397-401. doi: 10.26355/eurrev\_201901\_16788. PMID: 30657582.
31. Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother* 2017; 73: 265-279.
32. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 51:319-325.
33. Coxon A, Pallis CA. Metronidazole neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976 Apr; 39(4): 403-5. doi: 10.1136/jnnp.39.4.403. PMID: 180258; PMCID: PMC492292.
34. Refaeian A, Vest EL, Schmidt M, Guerra JD, Refaei MN, Refaeian M, et al. Ciprofloxacin-Induced Peripheral Neuropathy: A Case Report. *HCA Healthc J Med*. 2023 Oct 30; 4(5):383-387. doi: 10.36518/2689-0216.1400. PMID: 37969850; PMCID: PMC10635701.
35. Dukewich M, Danesh A, Onyima C, Gupta A. Intractable acute pain related to fluoroquinolone-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2017; 31(2):144-147. doi: 10.1080/15360288.2017.130161.
36. Morales D, Pacurariu A, Slattery J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol*. 2019 Jul 1; 76(7):827-833. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0887. PMID: 31034074; PMCID: PMC6583699.
37. Zis P, Varrasi G. Painful Peripheral Neuropathy and Cancer. *Pain Ther*. 2017 Dec; 6(2):115-116. doi: 10.1007/s40122-017-0077-2. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28669084; PMCID: PMC5693808.
38. Refaeian, Alexander; Vest, Eric L.; Schmidt, Michael; Guerra, Jorge D.; Refaei, Mohd N.; et al.(2023) 'Ciprofloxacin-Induced Peripheral Neuropathy: A Case Report,' *HCA Healthcare Journal of Medicine*: Vol. 4: Iss. 5, Article 7. doi: 10.36518/2689-0216.1400.

35. Dukewich M, Danesh A, Onyima C, Gupta A. Intractable acute pain related to fluoroquinolone-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2017; 31(2):144-147. doi: 10.1080/15360288.2017.130161.
36. Morales D, Pacurariu A, Slattery J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol.* 2019 Jul 1; 76(7):827-833. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0887. PMID: 31034074; PMCID: PMC6583699.
37. Zis P, Varrassi G. Painful Peripheral Neuropathy and Cancer. *Pain Ther.* 2017 Dec; 6(2):115-116. doi: 10.1007/s40122-017-0077-2. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28669084; PMCID: PMC5693808.
38. Refaeian, Alexander; Vest, Eric L.; Schmidt, Michael; Guerra, Jorge D.; Refaei, Mohd N.; et al.(2023) 'Ciprofloxacin-Induced Peripheral Neuropathy: A Case Report,' *HCA Healthcare Journal of Medicine: Vol. 4: Iss. 5, Article 7.* doi: 10.36518/2689-0216.1400.