

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 612.121:577.112.3:615.281.9]-092.9

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-4-340-346>

Поступила в редакцию 03.03.2023

Received 03.03.2023

Р. Э. Якубцевич¹, А. В. Лемеш¹, А. Ю. Павлюковец¹, И. В. Николаева¹,
Е. М. Дорошенко¹, С. А. Головейко²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь²Гродненская университетская клиника, Гродно, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ КАРБАПЕНЕМОВ НА СОСТАВ ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА И ФОНД СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ ИНТАКТНЫХ КРЫС

Аннотация. Внедрение антибактериальной терапии в клиническую практику является одним из важнейших этапов в борьбе с инфекционными заболеваниями. Антибактериальная терапия назначается подавляющему большинству пациентов (не менее 70 % от их общего числа) отделений интенсивной терапии. Карбапенемы остаются краеугольным камнем антибактериальной терапии тяжелых инфекций. Основной проблемой при использовании антибиотиков является долгосрочное изменение здоровой микробиоты и горизонтальный перенос генов резистентности. Структура фонда свободных аминокислот в биологических жидкостях и тканях является интегральной характеристикой метаболизма, а влияние антибактериальных средств на их концентрацию в плазме изучено недостаточно.

Целью настоящего исследования являлось проведение сравнительного анализа эффектов меропенема и имипенем/циластатина на бактериальную флору кишечника и пул свободных аминокислот в плазме крови крысы.

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах, содержащихся на стандартном рационе вивария и имевших свободный доступ к питьевой воде. Животные были разделены на три группы: группа 1 ($n = 7$) – животным в течение 10 сут внутрибрюшинно вводили 0,9%-ный раствор NaCl; группа 2 ($n = 7$) – животным в течение 10 сут внутрибрюшинно вводили меропенем-ГФ (СООО «ТрайплФарм», РБ) в дозе 60 мг/кг массы; группа 3 ($n = 7$) – животным в течение 10 сут таким же образом вводили имипенем/циластатин (СООО «ТрайплФарм», РБ) в дозе 120 мг/кг массы. Содержание свободных аминокислот в плазме крови определяли методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Сравнительный анализ пула свободных аминокислот в плазме крыс после введения антибактериальных препаратов группы карбапенемов показал ряд достоверно значимых ($p < 0,05$) различий в обеих группах исследования. Так, в группе имипенем/циластатина определялось увеличение общего количества протеиногенных аминокислот, незаменимых аминокислот, общего количества ароматических аминокислот и снижение коэффициента соотношения заменимых и незаменимых аминокислот. В группе меропенема данных отклонений не выявлено, однако отмечалось снижение общего количества серосодержащих аминокислот.

Полученные результаты показали достоверное изменение уровней как отдельных аминокислот, так и их суммарного количества. Более выраженное изменение пула свободных аминокислот плазмы крови после введения имипенем/циластатина, вероятно, обусловлено наличием в составе препарата циластатин (ингибитора почечной дегидропептидазы), а также его более выраженной токсичностью. По сравнению с меропенемом имипенем/циластатин приводил к большему росту спорообразующих анаэробов, а меропенем, в свою очередь, больше снижал уровень бифидобактерий и лактозапозитивных бактерий группы кишечной палочки, чем имипенем/циластатин.

Ключевые слова: карбапенемы, меропенем, имипенем/циластатин, свободные аминокислоты, микробиом

Для цитирования: Влияние антибактериальных препаратов группы карбапенемов на состав пристеночной микрофлоры толстого кишечника и фонд свободных аминокислот плазмы крови интактных крыс / Р. Э. Якубцевич [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. наук. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 340–346. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-4-340-346>

Ruslan E. Yakubtsevich¹, Anton V. Lemesh¹, Anastasia Yu. Pavlyukovets¹, Irina V. Nikolaeva¹,
Evgeny M. Doroshenko¹, Sergey A. Goloveyko²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus²Grodno University Clinic, Grodno, Republic of Belarus

EFFECT OF ANTIBACTERIAL DRUGS OF THE CARBAPENEM GROUP ON THE COMPOSITION OF THE PARIETAL MICROFLORA OF THE LARGE INTESTINE AND THE POOL OF FREE AMINO ACIDS IN THE BLOOD PLASMA OF INTACT RATS

Abstract. Introducing the antibiotic therapy into clinical practice is one of the most important steps in the fight against infectious diseases. Antibacterial therapy is prescribed to more than 70 % of all patients in intensive care units. Carbapenems remain the “cornerstone” of antibiotic therapy for severe infections. The main problem on the use of antibiotics is a long-term

alteration of the healthy microbiota and a horizontal transfer of resistance genes. The structure of the fund of free amino acids in biological fluids and tissues is an integral characteristic of metabolism, and the effect of antibacterial agents on their concentration in plasma has not been sufficiently studied.

The aim of this study was to conduct a comparative analysis of the effects of meropenem and imipenem/cilastatin on the bacterial flora of the intestine and the pool of free amino acids in the blood plasma of rats.

The experiments were carried out on white outbred rats kept on a standard vivarium diet and having free access to drinking water. Animals were divided into 3 groups: group 1 ($n = 7$) – animals were intraperitoneally injected with 0.9 % NaCl solution for 10 days; group 2 ($n = 7$) – animals were intraperitoneally injected with meropenem-TF (SOOO “TriplePharm”, Republic of Belarus) at a dose of 60 mg/kg body weight for 10 days, group 3 ($n = 7$) – animals were injected with imipenem in the same way for 10 days /cilastatin (SOOO “TriplePharm”, RB) at a dose of 120 mg/kg of body weight. Free amino acids in blood plasma were determined by chromatography.

A comparative analysis of the pool of free amino acids in the plasma of rats after the administration of antibacterial drugs of the carbapenem group revealed a number of significant confidence ($p < 0.05$) differences in the both study groups. Thus, in the imipenem/cilastatin group, an increase in the total amount of proteinogenic amino acids, essential amino acids, the total amount of aromatic amino acids and a decrease in the nonessential-to essential amino acid ratio were determined. In the meropenem group, these abnormalities were not identified. However, the total amount of sulfur-containing amino acids decreased.

The results obtained showed a significant change in the levels of the both individual amino acids and their total amount. A more pronounced change in the pool of free amino acids in the blood plasma after administering imipenem/cilastatin is probably due to the presence of cilastatin (renal dehydropeptidase inhibitor) in the composition of the drug, as well as its more pronounced toxicity. When compared with meropenem, imipenem/cilastatin resulted in a greater growth of spore-forming anaerobes. In turn, meropenem more reduced the level of bifidobacteria, lactose-positive bacteria of the *E. coli* group than imipenem/cilastatin.

Keywords: carbapenems, meropenem, imipenem/cilastatin, free amino acids, microbiome

For citation: Yakubtsevich R. E., Lemesh A. V., Pavlyukovets A. Yu., Nikolaeva I. V., Doroshenko E. M., Goloveyko S. A. Effect of antibacterial drugs of the carbapenem group on the composition of the parietal microflora of the large intestine and the pool of free amino acids in the blood plasma of intact rats. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya medytynskikh nauk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 4, pp. 340–346 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-4-340-346>

Введение. Карбапенемы являются одними из наиболее часто используемых и эффективных антибактериальных препаратов, поскольку являются антибиотиками широкого спектра действия, относительно устойчивы к гидролизу большинством β -лактамаз и направлены на пенициллинсвязывающие белки. Карбапенемы легко проникают через клеточную стенку бактерий и взаимодействуют со специфическими пенициллинсвязывающими белками на поверхности цитоплазматической мембраны, тормозят синтез пептидогликанового слоя клеточной стенки, подавляют активность транспептидазы, способствуют высвобождению аутолитических ферментов, что в итоге вызывает повреждение и гибель бактерий. Спектр антибактериальной активности карбапенемов включает большинство клинически значимых грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных штаммов бактерий [1]. К карбапенемам относятся такие препараты, как имипенем, циластатин, меронем и меропенем, тиенам и тиепенем, цилапенем.

При применении карбапенемов возможны аллергические реакции, иммуноопосредованная гемолитическая анемия и внутрисосудистый гемолиз. Известно, что карбапенемы обладают нейро-, нефро- и гепатоксичностью [2].

Назначение антибиотиков при различных инфекционных заболеваниях вызывает существенные изменения микробиоты человека, оказывает большое влияние на состав и функциональность микробной популяции. Воздействие антибактериальных препаратов на кишечную микробиоту, вероятно, зависит от спектра действия, состава, пути введения, фармакокинетики и фармакодинамики, а также от дозы и продолжительности введения. Использование антибиотиков может иметь несколько негативных последствий для микробиоты кишечника, включая снижение видового разнообразия, изменение метаболической активности, а также повышение активности генов антибиотикоустойчивости [3]. Уже однократное введение клиндамицина вызывает глубокие изменения в составе микробиоты и обеспечивает длительную восприимчивость к инфекции *C. difficile* [4]. В свою очередь, изменение микробиома оказывает глубокое влияние на метаболические процессы в организме человека, нарушая функционирование физиологических взаимодействий кишечник – печень, кишечник – мозг и кишечник – мышцы [5].

Концентрация свободных аминокислот в биологических жидкостях и тканях является интегральной характеристикой метаболизма, позволяющей оценить межорганый перенос азота

в форме аминокрупп между кишечником, печенью как центральным органом метаболизма и мозгом, реагирующим на изменения концентраций аминокислот – предшественников нейротрансмиттеров. Оценка пула свободных аминокислот в плазме крови (специфического азотсодержащего метаболома) позволяет оценить его вклад в изменение отдельных органов и тканей. Специфичность изменения концентраций (концентрации) отдельных аминокислот при введении антибиотиков практически не изучена.

Цель исследования – провести сравнительный анализ эффектов меропенема и имипенема/циластатина на бактериальную флору толстого кишечника и пул свободных аминокислот в плазме крови крыс.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводили на белых беспородных крысах массой 140–160 г, содержащихся на стандартном рационе вивария и имевших свободный доступ к питьевой воде. Животные были разделены на три группы: группа 1 ($n = 7$) – животным в течение 10 сут внутрибрюшинно вводили 0,9%-ный раствор NaCl; группа 2 ($n = 7$) – животным в течение 10 сут внутрибрюшинно вводили меропенем-ТФ (СООО «ТрайплФарм», РБ) в дозе 60 мг/кг массы; группа 3 ($n = 7$) – животным в течение 10 сут внутрибрюшинно вводили имипенем/циластатин (СООО «ТрайплФарм», РБ) в дозе 120 мг/кг массы. Животных декапитировали через 24 ч после последнего введения меропенема-ТФ или имипенем/циластатина, для анализа использовали плазму крови и пристеночный муциновый слой толстого кишечника. Все опыты проведены с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». На данное исследование получено разрешение Комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета. Образцы толстого кишечника собирали в стерильные флакончики и немедленно доставляли в бактериологическую лабораторию для исследования пристеночной микробиоты по стандартной методике [6]. Содержание свободных аминокислот в плазме крови определяли методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм), содержание ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) – методом ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции (280/320 нм для тирозина и 280/340 нм для триптофана) [7]. Все определения проводили, используя хроматографическую систему Agilent 1100, прием и обработку данных – с помощью программы AgilentChemStation A10.01, математическую обработку данных – с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение. Курсовое парентеральное введение имипенем/циластатина приводило к изменению состава микробиоты толстого кишечника интактных крыс, которое характеризовалось увеличением количества спорообразующих анаэробов, снижением соотношения анаэробы/спорообразующие бактерии и лактозопозитивные/лактозонегативные бактерии группы кишечной палочки (БГКП), с возрастанием титра газообразующей микрофлоры (10^5 относительно 10^3 в контроле). Следует отметить, что было определено присутствие бактерий рода *Proteus* с титром 10^5 , который отсутствовал в пристеночном слое муцина толстого кишечника контрольных животных (табл. 1).

В плазме крови животных, которым внутрибрюшинно в течение 10 сут вводили имипенем/циластатин, увеличивалось общее количество протеиногенных аминокислот, аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (валин, изолейцин, лейцин), ароматических аминокислот, абсолютное и относительное содержание незаменимых аминокислот, а также соотношение фенилаланин/тирозин (табл. 2). Повышение содержания свободных протеиногенных аминокислот плазмы крови может являться следствием изменения состава пристеночной микробиоты толстого кишечника, повышением проницаемости кишечного барьера, а также протеолизом мышечных белков [8]. Известно, что соотношение фенилаланин/тирозин является маркером функционального состояния печени, и повышение данного показателя может указывать на негативное воздействие имипенем/циластатина, введенного парентерально, на функциональное состояние печени [9].

Что касается содержания отдельных аминокислот в плазме крови лабораторных животных, получавших имипенем/циластатин, обращает на себя внимание повышение концентрации аминокислот (гистидина – в 1,3 раза, валина – в 1,3, метионина – в 1,2, триптофана – в 1,4,

Таблица 1. Количество основных групп микроорганизмов в пристеночном слое муцина толстого кишечника крыс, получавших антибиотики, $X \pm Sx$ Table 1. Number of the main groups of microorganisms in the wall layer of mucin colon of rats treated with antibiotics, $X \pm Sx$

Исследуемый показатель	Контроль	Имипенем/ циластатин	Меропенем
Анаэробы	9,4 ± 0,22	9,4 ± 0,40	8,6 ± 0,14*
Бифидобактерии	9,2 ± 0,25	9,2 ± 0,41	8,1 ± 0,16*
Факультативные анаэробы	8,7 ± 0,11	8,5 ± 0,34	8,4 ± 0,15
Спорообразующие анаэробы	3,9 ± 0,37	4,9 ± 0,20*	3,8 ± 0,44
Аэробы	6,9 ± 0,59	7,2 ± 0,24	7,8 ± 0,12
БГКП (лактозопозитивные)	3,9 ± 0,33	3,3 ± 0,72	2,4 ± 0,20*
БГКП (лактозонегативные)	3,2 ± 0,43	4,9 ± 0,70	3,5 ± 0,39
Соотношение анаэробы/аэробы	1,4 ± 0,15	1,3 ± 0,08	1,1 ± 0,02
Соотношение анаэробы/бифидобактерии	1,0 ± 0,01	1,0 ± 0,01	1,1 ± 0,01*
Соотношение анаэробы/спорообразующие	2,5 ± 0,17	2,0 ± 0,08*	1,9 ± 0,06*
L+/L–	1,3 ± 0,10	0,7 ± 0,10*	0,8* ± 0,17
Соотношение аэробы/БГКП Л+	1,8 ± 0,01	2,6 ± 0,38	3,4 ± 0,26*
Соотношение БГКП/Л–	2,2 ± 0,18	1,7 ± 0,36	2,4 ± 0,34
Титр Proteus	0	10 ⁵	0
Титр газообразующих микроорганизмов	10 ³	10 ⁵	10 ⁶

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – статистически значимые различия относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 2. Структура пула свободных аминокислот в плазме крови крыс, получавших антибиотики

Table 2. Structure of the pool of free amino acids in the blood plasma of rats treated with antibiotics

Исследуемый показатель	Контроль	Имипенем/ циластатин	Меропенем-ТФ
Общее количество аминокислот и их азотсодержащих производных	12396 ± 426	13877 ± 538*	11949 ± 402
Общее количество протеиногенных аминокислот	11135 ± 386	12673 ± 523*	10837 ± 374
Протеиногенные аминокислоты/азотсодержащие производные аминокислоты	8,9 ± 0,36	10,5 ± 0,41*	10 ± 0,66
Общее количество незаменимых аминокислот	4817 ± 262	5894 ± 281*	4943 ± 261
Заменимые аминокислоты/незаменимые аминокислоты	1,3 ± 0,06	1,2 ± 0,04*	1,2 ± 0,05
Общее количество АРУЦ	1183 ± 76	1531 ± 68*	1251 ± 72
Общее количество ароматических аминокислот	751 ± 59,3	954 ± 29,4*	883 ± 48,9
Общее количество серосодержащих аминокислот	933 ± 54	936 ± 36	802 ± 33*
Фенилаланин/тирозин	0,78 ± 0,07	0,95 ± 0,043*	0,90 ± 0,042

фенилаланина – в 1,3, изолейцина – в 1,2, лейцина – в 1,4 раза) и азотсодержащего метаболита орнитина (в 1,2 раза). Одновременно снижались уровни 3-метилгистидина (на 19 %), 1-метилгистидина (на 50 %) и α -аминомасляной кислоты (на 58 %) (табл. 3). Механизм действия циластатина может заключаться в ингибировании фермента дегидропептидазы в почках – аллостерического активатора карбамоилфосфатсинтетазы, который катализирует АТФ-зависимый синтез карбамоилфосфата из глутамината, что, вероятно, приводит к повышению уровня орнитина в плазме крови вследствие дефицита карбамоилфосфата и к нарушению цикла мочевины.

Курсовое парентеральное введение меропенема-ТФ приводило к статистически значимому снижению в муциновом слое общего числа анаэробов, бифидобактерий на фоне повышения количества аэробных микроорганизмов, в основном за счет БГКП, с нормальной ферментативной активностью. Выявлено, что под влиянием меропенема уменьшаются индексы анаэробы/спорообразующие анаэробы (на 24 %), лактозопозитивные/лактозонегативные БГКП (на 38 %) и одновременно повышается индекс аэробы/лактозопозитивные БГКП (на 89 %). Также возрастает титр газообразующей микрофлоры (10⁶ относительно 10³ в контроле) (см. табл. 1).

Т а б л и ц а 3. Содержание аминокислот и их производных в плазме крови крыс после курсового внутрибрюшинного введения животным антибактериальных препаратов группы карбапенемов, нмоль/мл
 Table 3. Content of amino acids and their derivatives in the blood plasma of rats after a course of intraperitoneal administration of antibacterial drugs of the carbapenem group to animals, nmol/ml

Исследуемый показатель	Контроль	Имипенем/ циластатин	Меропенем-ТФ
Глутамат	882 ± 66	899 ± 57	705 ± 40*
Серин	665 ± 39	829 ± 49	749 ± 22
α-Аминоадипиновая кислота	4,6 ± 0,29	3,8 ± 0,21	3,1 ± 0,21*
Гистидин	153 ± 16	197 ± 7*	170 ± 13
3-Метилгистидин	15,3 ± 0,59	12,4 ± 0,7*	11,7 ± 0,64*
Глицин	706 ± 51	582 ± 39	544 ± 27*
1-Метилгистидин	4,2 ± 0,29	2,1 ± 0,19*	3,2 ± 0,46
β-Аланин	19,2 ± 0,67	16,7 ± 1,76	13,0 ± 0,79*
Таурин	798 ± 51	770 ± 31	656 ± 35*
α-Аминомасляная кислота	45 ± 10	19 ± 2*	21 ± 4*
Этаноламин	77 ± 4	67 ± 3	65 ± 3*
Валин	533 ± 36	672 ± 29*	553 ± 37
Метионин	132 ± 7	164 ± 8*	145 ± 4
Цистатионин	1,5 ± 0,24	0,97 ± 0,097	0,63 ± 0,097*
Триптофан	410 ± 47	565 ± 14*	559 ± 40*
Фенилаланин	147 ± 7	189 ± 9*	153 ± 7
Изолейцин	269 ± 22	329 ± 17*	278 ± 14
Лейцин	381 ± 22	530 ± 24*	419 ± 22
Орнитин	99 ± 9	123 ± 3*	157 ± 59

Т а б л и ц а 4. Основные различия эффектов имипенем/циластатина и меропенема
 Table 4. Main differences between the effects of imipenem/cilastatin and meropenem

Эффект	Имипенем/ циластатин	Меропенем
Антибактериальная активность в отношении грамположительных кокков	↗	↘
Антибактериальная активность в отношении грамотрицательных палочек	↘	↗ ↗
Связывание с белками организма	↗	↘
Стабильность после растворения	↘ ↘	↗ ↗
Побочные эффекты	↗ ↗	
Количество спорообразующих анаэробов в муциновом слое толстого кишечника	↗	=
Количество анаэробных бактерий	=	↘
Количество бифидобактерий	=	↘
Количество бактерий группы кишечной палочки (лактозопозитивные)	=	↘
Титр бактерий рода <i>Proteus</i>	↗	=
Титр газообразующих микроорганизмов	↗	↗
Общее количество протеиногенных аминокислот	↗	=
Общее количество незаменимых аминокислот	↗	=
Общее количество АРУЦ	↗	=
Общее количество серосодержащих аминокислот		↘
Фенилаланин/тирозин	↗	=

Внутрибрюшинное введение в течение 10 сут меропенема-ТФ приводило к снижению концентрации глутамата (на 20 %), глицина (на 23 %), α-аминоадипиновой кислоты (на 33 %), 3-метилгистидина (на 24 %), α-аминомасляной кислоты (на 53 %), β-аланина (на 32 %), таурина (на 18 %), этаноламина (на 16 %), цистатионина (на 58 %). Увеличивалась концентрация триптофана (в 1,4 раза) (табл. 3). Уменьшение уровней ряда азотсодержащих метаболитов аминокислот является следствием снижения катаболизма аминокислот и использованием их в первую очередь для репарации поврежденных тканей. Снижение концентрации глутамата и глицина при одновременном уменьшении уровней метаболитов цистеина, таурина и цистатионина, вероятно, является

результатом активации синтеза глутатиона в ответ на окислительный стресс, вызванный введением меропенема-ТФ.

Одним из основных антиоксидантных механизмов, защищающих от повреждающего действия активных форм кислорода, является восстановительный потенциал системы глутатиона, который определяет редокс-состояние в клетке и влияет на эффективность ее функционирования. Глутатион выступает акцептором активных форм кислорода, ко-фактором ряда ферментов антиоксидантной и детоксикационной систем, участвует в экспрессии редокс-чувствительных генов, регуляции внутриклеточной сигнализации [10].

Таким образом, проведенные нами исследования позволили дополнить известные в настоящее время сведения об эффектах влияния антибактериальных препаратов имипенем/циластатин и меропенем [11], а также новой информацией, представленной в табл. 4.

Заключение. Внутривентриальное курсовое введение антибактериальных препаратов группы карбапенемов имипенем/циластатин и меропенем-ТФ приводит к изменению состава пристеночной микрофлоры толстого кишечника и пула свободных аминокислот плазмы крови интактных животных, оказывая различное влияние на их содержание. Разнонаправленность эффектов антибактериальных препаратов, вероятно, обусловлена различным спектром их антибактериальной активности, а также выраженностью их способности к развитию нежелательных реакций после их введения. Так, имипенем/циластатин более эффективен против грамположительных кокков, а меропенем-ТФ – в отношении грамотрицательных бактерий, что подтверждается выявленными изменениями состава микробиома толстого кишечника: введение меропенема-ТФ вызывает снижение количества бифидобактерий и бактерий группы кишечной палочки. Более выраженное изменение пула свободных аминокислот плазмы крови после введения имипенем/циластатина, вероятно, обусловлено наличием в составе препарата циластатин (ингибитора почечной дегидропептидазы), а также его более выраженной токсичностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Armstrong, T. JMM profile: Carbapenems: a broad-spectrum antibiotic / T. Armstrong, S. J. Fenn, K. R. Hardie // *J. Med. Microbiol.* – 2021. – Vol. 70, N 12. – P. 001462. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001462>
2. Bozcal, E. Toxicity of β -lactam antibiotics: Pathophysiology, molecular biology and possible recovery strategies. Poisoning – from specific toxic agents to novel rapid and simplified techniques for analysis [Electronic resource] / E. Bozcal, M. Dagdeviren. – Mode of access: <https://doi.org/10.5772/intechopen.70199>. – Date of access: 18.02.2023.
3. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota / J. Ramirez [et al.] // *Front Cell Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – Art. 572912. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>
4. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis / C. G. Buffie [et al.] // *Infect. Immun.* – 2012. – Vol. 80, N 1. – P. 62–73. <https://doi.org/10.1128/IAI.05496-11>
5. Metabolic control by the microbiome / T. O. Cox [et al.] // *Genome Med.* – 2022. – Vol. 80, N 14. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01092-0>
6. Газиумарова, Л. Д. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника : инструкция по применению / Л. Д. Газиумарова, Л. П. Титов, Н. Л. Ключко. – Минск, 2010. – 16 с.
7. Дорошенко, Е. М. Методологические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях / Е. М. Дорошенко // *Аналитика РБ – 2010* : сб. тез. докл. Респ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием «Аналитика РБ – 2010», Минск, Беларусь, 14–15 мая 2010 г. / Белорус. гос. ун-т [и др.]. – Минск, 2010. – С. 126.
8. Cynober, L. A. Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics, regulation, and metabolic significance / L. A. Cynober // *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. – 2002. – Vol. 18, N 9. – P. 761–766. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00780-3](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00780-3)
9. Matthews, D. E. An overview of phenylalanine and tyrosine kinetics in humans / D. E. Matthews // *J. Nutrition.* – 2007. – Vol. 137, N 6. – P. 1549S–1555S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1549S>
10. Влияние таурина на окислительные процессы при отеке головного мозга / Л. М. Овсепян [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2015. – Т. 115, № 5. – С. 64–67.
11. Comparative review of imipenem/cilastatin versus meropenem / A. Salmon-Rousseau [et al.] // *Medecine et Maladies Infectieuses*. – 2020. – Vol. 50, N 4. – P. 316–322. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.01.001>

References

1. Armstrong T., Fenn S. J., Hardie K. R. JMM profile: Carbapenems: a broad-spectrum antibiotic. *Journal of Medical Microbiology*, 2021, vol. 70, no. 12, p. 001462. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001462>

2. Bozcal E., Dagdeviren M. *Toxicity of β -lactam antibiotics: Pathophysiology, molecular biology and possible recovery strategies. Poisoning – from specific toxic agents to novel rapid and simplified techniques for analysis*. Available at: <https://doi.org/doi.org/10.5772/intechopen.70199/> (accessed 18.02.2023).

3. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L., Maruy A., Sdepanian V. L., Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, vol. 10, art. 572912. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>

4. Buffie C. G., Jarchum I., Equinda M., Lipuma L., Gobourne A., Viale A., Ubeda C., Xavier J., Pamer E. G. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infection and Immunity*, 2012, vol. 80, no. 1, pp. 62–73. <https://doi.org/10.1128/IAI.05496-11>

5. Cox T. O., Lundgren P., Nath K., Thaiss Ch. A. Metabolic control by the microbiome. *Genome Medicine*, 2022, vol. 80, no. 14. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01092-0>

6. Gaziumarova L. D., Titov L. P., Klyuiko N. L. *Bacteriological diagnosis of intestinal dysbiosis*. Minsk, 2010. 16 p. (in Russian).

7. Doroshenko E. M. Methodological aspects and difficulties of the analysis of free (physiological) amino acids and related compounds in biological fluids and tissues. *Analitika RB – 2010: sbornik tezisov dokladov Respublikanskoj nauchnoi konferentsii po analiticheskoj khimii s mezhdunarodnym uchastiem «Analitika RB – 2010» (Minsk, Belarus', 14–15 maya 2010 goda)* [Analytics RB – 2010: collection of abstracts of reports of the Republican scientific conference on analytical chemistry with international participation “Analytics RB – 2010” (Minsk, Belarus, May 14–15, 2010)]. Minsk, 2010, p. 126 (in Russian).

8. Cynober L. A. Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics, regulation, and metabolic significance. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 2002, vol. 18, no. 9, pp. 761–766. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00780-3](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00780-3)

9. Matthews Dwight E. An overview of Phenylalanine and tyrosine kinetics in humans. *Journal of Nutrition*, 2007, vol. 137, no. 6, pp. 1549S–1555S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1549S>

10. Ovsepyan L. M., Zakharyan G. V., Melkonyan M. M., Zakharyan A. V. The effects of taurine on oxidative processes in brain edema. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni C. C. Korsakova* [Journal of neurology and psychiatry named after S. S. Korsakov], 2015, vol. 115, no. 5, pp. 64–67 (in Russian).

11. Salmon-Rousseau A., Martins C., Blot M., Buisson M., Mahy S., Chavanet P., Piroth L. Comparative review of imipenem/cilastatin versus meropenem. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 2020, vol. 50, no. 4, pp. 316–322. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.01.001>

Информация об авторах

Якубцевич Руслан Эдуардович – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-8699-8216>. E-mail: jackruslan@tut.by

Лемеш Антон Викторович – ассистент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-9541-6521>. E-mail: anton_lemesh@mail.ru

Павлюковец Анастасия Юрьевна – канд. биол. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь).

Николаева Ирина Владимировна – ст. преподаватель. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь).

Дорошенко Евгений Михайлович – канд. биол. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-9939-8749>

Головейко Сергей Алексеевич – врач анестезиолог-реаниматолог. Гродненская университетская клиника (бул. Ленинского Комсомола, 52, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь).

Information about the authors

Ruslan E. Yakubtsevich – D. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-8699-8216>. E-mail: jackruslan@tut.by

Anton V. Lemesh – Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-9541-6521>. E-mail: anton_lemesh@mail.ru

Anastasia Yu. Pavlyukovets – Ph. D. (Biol.), Associate Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus).

Irina V. Nikolaeva – Senior Lecturer. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus).

Evgeny M. Doroshenko – Ph. D. (Biol.), Associate Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-9939-8749>

Sergey A. Goloveyko – anesthesiologist-resuscitator. Grodno University Clinic (52, Leninsky Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus).