

ISSN 1814-6023 (Print)  
ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.441.577.112  
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-185-191>

Поступила в редакцию 12.01.2019  
Received 12.01.2019

Ю. Е. Разводовский<sup>1</sup>, В. Ю. Смирнов<sup>1</sup>, Н. Е. Максимович<sup>1</sup>, И. Н. Семененя<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь

## ПУЛ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ У КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ СИНТЕЗА МОНООКСИДА АЗОТА МЕТИЛОВЫМ ЭФИРОМ N-НИТРО-L-АРГИНИНА (L-NAME)

**Аннотация.** Инсульт является одной из основных причин инвалидности и смертности населения во многих странах мира. Механизмы развития ишемического инсульта сложны и до конца не исследованы.

Цель работы – изучение изменений пула свободных аминокислот и их метаболитов в плазме крови крыс при субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ) на фоне введения N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME).

Эксперимент выполнен на 18 белых беспородных крысах-самках. СИГМ моделировали у 12 крыс путем перевязки обеих общих сонных артерий в течение 1 ч. L-NAME вводили 6 животным внутривенно в дозе 5 мг/кг непосредственно перед перевязкой сонных артерий. Содержание аминокислот и их дериватов в экстрактах плазмы крови определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Установлено, что СИГМ индуцировал аминокислотный дисбаланс плазмы крови, проявлением которого было повышение уровней целого ряда соединений. Предварительное введение L-NAME частично предотвращало развитие аминокислотного дисбаланса плазмы крови при СИГМ.

**Ключевые слова:** аминокислоты, плазма крови, субтотальная ишемия головного мозга

**Для цитирования:** Пул свободных аминокислот плазмы крови у крыс при субтотальной ишемии головного мозга в условиях блокады синтеза монооксида азота метиловым эфиром N-нитро-L-аргинина (L-NAME) / Ю. Е. Разводовский [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 185–191. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-185-191>

Y. E. Razvodovsky<sup>1</sup>, V. Y. Smirnov<sup>1</sup>, N. Ye. Maksimovich<sup>1</sup>, I. N. Semeneya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

## POOL OF FREE AMINO ACIDS IN THE BLOOD PLASMA OF RATS UNDERGOING SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA AFTER L-NAME ADMINISTRATION

**Abstract.** A stroke is one of the leading causes of morbidity, disability and mortality in many countries. Mechanisms of development of ischemic stroke are complex and have not been fully established.

The aim of this study was to estimate the changes in the pool of free amino acids and their derivatives in the plasma of rats undergoing subtotal cerebral ischemia (SCI) and treated with L-NAME.

Experiment was made on 18 rats: 12 animals were undergoing bilateral filament occlusion of arteries carotid, 6 of them were treated with L-NAME. The analyses of free amino acids levels in the blood plasma extracts were carried out by reversed-phase HPLC. Concentrations of several amino acids were elevated after 1 hour of ischemia, including aspartate, asparagine, glutamine, glycine, alanine, taurine, phenylalanine, histidine, 3-methylhistidine, treonine, citrulline, ornithine, as well as branched-chain amino acids.

Administration of L-NAME partially prevented the imbalance of the amino acids pool caused by SCI. Preventive injection of L-NAME alleviated the imbalance in the pool of free amino acids of blood plasma caused by SCI.

**Keywords:** amino acids, blood plasma, subtotal cerebral ischemia

**For citation:** Razvodovsky Y. E., Smirnov V. Y., Maksimovich N. Ye., Semeneya I. N. Pool of free amino acids in the blood plasma of rats undergoing subtotal cerebral ischemia after L-name administration. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 185–191 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-185-191>

**Введение.** Инсульт является одной из основных причин инвалидности и смертности населения во многих странах мира [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от инсульта умирают более 6,5 млн человек [4]. В этой связи разработка методов профилактики и лечения инсульта является актуальным направлением исследований.

Механизмы развития ишемического инсульта сложны и до конца не изучены. В патогенезе ишемического инсульта выделяют так называемые стадии биохимического каскада, включающие энергодефицит, глутаматную и аспартатную эксайтотоксичность, окислительный стресс, воспаление, апоптоз [5–7]. Эти сведения в последнее время дополнены представлениями об участии монооксида азота (NO) в реализации повреждений головного мозга при его ишемии [8]. Оксид азота является многофункциональным биологическим медиатором, играющим важную роль в поддержании гомеостаза, включая участие в передаче сигнала, контроле гемодинамики, регуляции клеточной пролиферации, процессах воспаления и свободнорадикального окисления [9].

Моделирование дефицита оксида азота с помощью блокатора его синтеза N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME) приводит к развитию артериальной гипертензии, гипертрофии кардиомиоцитов, увеличению коэффициента эндотелиальной дисфункции [10]. На основе экспериментальных исследований, проведенных с использованием селективных и неселективных ингибиторов различных изоформ NO-синтазы, установлена неоднозначная роль NO различного происхождения в реализации повреждающих (прооксидантных, протромботических, провоспалительных и др.) и защитных (антиоксидантных, антитромботических, противовоспалительных и др.) механизмов при ишемических повреждениях головного мозга [8, 11].

Одним из направлений детализации патогенетических механизмов ишемического инсульта является изучение изменений аминокислотного фонда плазмы крови [12]. В предыдущих исследованиях была показана прогностическая значимость изменения уровня нейроактивных аминокислот в плазме крови у пациентов с острым ишемическим инсультом [13].

Цель исследования – характеристика изменений пула аминокислот и их метаболитов в плазме крови крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне ведения L-NAME.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты выполнены на 18 белых беспородных крысах-самках (по 6 животных в каждой группе) массой 180–220 г. Крысам опытных групп моделировали субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) путем перевязки обеих общих сонных артерий в течение 1 ч. Препарат L-NAME вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг непосредственно перед перевязкой общих сонных артерий. Контрольную группу составили ложнопериоперированные животные, получавшие эквивалентное количество изотонического раствора NaCl. Все оперативные манипуляции проводили в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (60 мг/кг).

После декапитации животных кровь немедленно собирали в гепаринизированные пробирки и центрифугировали 15 мин при 3000 g. К полученной плазме добавляли равный объем среды, содержащей 1M хлорную кислоту, ЭДТА (25 мг/л) и  $\delta$ -аминовалериановую кислоту (250 мкмоль/л). После центрифугирования (15 мин при 13 000 g и +4 °C) сразу же производили отбор полученного супернатанта.

Спектр определяемых соединений включал протеиногенные аминокислоты, орнитин, цитруллин и ряд родственных соединений (таурин,  $\alpha$ -аминобутират и др.). Анализ проводили на хроматографе Agilent 1100 методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере [14, 15]. Фотометрическое детектирование выполняли на длине волны 338 нм. Использовались колонка Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 мкм, 2,1×150 мм, подвижные фазы А и D (0,1 M Na-ацетатный буфер, pH 6,25 и 5,75 соответственно, с добавлением 20 мг/л ЭДТА и азида Na), подвижные фазы В и С (60 %-ные водные растворы ацетонитрила и метанола). Разделение проводили путем градиентного элюирования за 78 мин при температуре колонки 34 °C. Для идентификации и количественного анализа использовали программу Agilent ChemStation B.04.01[481]. Калибровку метода осуществляли с применением стандартной смеси аминокислот фирмы Sigma-Aldridge. В работе использовали реактивы квалификации не ниже хч. Тридистиллированную воду для подвижных фаз пропускали через патрон Norganic (Millipore, США), растворы фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы R. В случае выполнения условий применимости (нормальность выборок и гомогенность дисперсий) применяли пара-

метрический дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественность сравнений (данные для этих переменных представлены в таблицах в виде среднего  $\pm$  стандартной ошибки среднего). В случае невыполнения этих условий применяли непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с поправкой Беньямини–Хохберга на множественность сравнений (в таблицах для этих переменных приведены значения медианы и квартилей). Использовали также корреляционный и линейный дискриминантный анализ.

**Результаты и их обсуждение.** Субтотальная ишемия головного мозга индуцировала аминокислотный дисбаланс плазмы крови, проявлением которого было повышение уровней целого ряда соединений, в том числе аспартата, аспарагина, глутамина, глицина, аланина, таурина, фенилаланина, гистидина, 3-метилгистидина, треонина, цитруллина,  $\beta$ -аланина, орнитина, а также аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) (табл. 1, 2). Изменения касались в основном гликогенных аминокислот (аспартата, аспарагина, глутамина, глицина, аланина и др.), однако увеличения соотношения гликогенных и кетогенных аминокислот не наблюдалось вследствие более чем двукратного повышения уровня лейцина. Несмотря на рост уровней соединений, играющих роль тормозных нейромедиаторов в ЦНС (глицин, таурин), соотношение сумм

Таблица 1. Концентрация аминокислот и их производных в плазме крови крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения L-NAME, мкмоль/л

Table 1. Concentration of amino acids and their derivatives in the plasma of rats undergoing subtotal cerebral ischemia treated with L-NAME,  $\mu\text{mol/l}$

Аминокислота	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-NAME
Аспартат	20,8 $\pm$ 2,56	45,8 $\pm$ 7,15*	31,6 $\pm$ 2,46
Глутамат	155 $\pm$ 24,2	228 $\pm$ 36,9	236 $\pm$ 14*
Аспарагин	63,1 $\pm$ 6,06	97,4 $\pm$ 8,94*	93 $\pm$ 6,61*
Серин	202 $\pm$ 27,1	298 $\pm$ 37,7	286 $\pm$ 28
Глутамин	404 $\pm$ 68,5	907 $\pm$ 111*	993 $\pm$ 74*
Гистидин	63,7 $\pm$ 7,17	113 $\pm$ 10,7*	120 $\pm$ 8,84*
Гомосерин	12,5 $\pm$ 0,897	11,9 $\pm$ 0,915	15,9 $\pm$ 1,02†
3-Метилгистидин	10,1 $\pm$ 1,27	26,1 $\pm$ 3,1*	17 $\pm$ 2,42†
Глицин	252 (185/324)	417 (334/545)	275 (264/396)
Фосфоэтаноламин	12 $\pm$ 0,895	12,8 $\pm$ 1,06	15,6 $\pm$ 1,21
Треонин	137 $\pm$ 14,6	252 $\pm$ 21,9*	79,6 $\pm$ 11†
1-Метилгистидин	5,48 (4,06/8,58)	5,49 (4,02/6,78)	4,86 (4,17/5,76)
Цитруллин	60,7 $\pm$ 7,87	125 $\pm$ 14,5*	133 $\pm$ 13,1*
Аргинин	86,9 (44,9/89,6)	24,2 (3,94/79,5)	32,4 (21,8/105)
Ансерин	7,74 (4,22/10,1)	11,5 (9,46/17,9)	7,82 (6,83/9,32)
$\beta$ -Аланин	5,61 (5,34/5,72)	7,84 (6,74/25,6)*	7,52 (6,91/7,56)*
Карнозин	8,99 $\pm$ 1,4	7,94 $\pm$ 1,12	5,61 $\pm$ 1,01
Аланин	421 (362/462)	967 (769/1140)*	898 (797/1070)*
Таурин	280 $\pm$ 25,8	468 $\pm$ 58,1*	288 $\pm$ 13,8†
Гамма-аминомасляная кислота	7,27 (5,05/9,71)	5,89 (5,67/6,17)	9,4 (8,06/10,8)†
Тирозин	54,8 $\pm$ 5,14	73,6 $\pm$ 8,07	46 $\pm$ 7,28†
$\alpha$ -Аминобутират	12,4 $\pm$ 2,13	13,3 $\pm$ 1,79	41,2 $\pm$ 4,12**†
Этаноламин	20 (17,1/22,6)	38,3 (26,3/46,5)*	19,7 (18,1/21)†
Валин	106 $\pm$ 8,95	223 $\pm$ 22,4*	174 $\pm$ 21,8
Метионин	31,1 $\pm$ 4,3	47,9 $\pm$ 4,39*	28,5 $\pm$ 3,1†
Триптофан	44,3 (40,2/51,2)	37,5 (33/42,2)	45,5 (30,6/51,2)
Фенилаланин	50,8 $\pm$ 4,08	95 $\pm$ 10,9*	70,6 $\pm$ 5,57
Изолейцин	49,6 $\pm$ 4,23	117 $\pm$ 13,5*	73,5 $\pm$ 10,1†
Лейцин	80,5 $\pm$ 6,08	187 $\pm$ 22,7*	142 $\pm$ 18,2
Орнитин	59,8 (47,8/85)	130 (108/148)*	79,5 (55,2/101)
Лизин	235 (145/318)	317 (281/359)	111 (97/128)†

Примечание. Достоверность различий ( $p < 0,05$ ): \* – при сравнении с контролем; † – при сравнении с СИГМ. То же в табл. 2.

возбуждающих и тормозных соединений в плазме крови не изменялось (табл. 2). К эффектам СИГМ можно отнести повышение суммарного пула протеиногенных аминокислот, а также соотношения АРУЦ и ароматических аминокислот (ААК) (табл. 2).

Введение L-NAME предотвращало ряд проявлений аминокислотного дисбаланса, индуцируемого СИГМ, в том числе повышение уровней аспартата, таурина, треонина, валина, изолейцина, 3-метилгистидина, метионина, орнитина и фенилаланина (см. табл. 1). Наиболее выраженный корригирующий эффект введения L-NAME наблюдался в отношении уровней 3-метилгистидина, метионина, треонина, изолейцина и таурина, уровни которых не только перестали отличаться от контрольных значений, но и снизились по отношению к таковым в группе СИГМ. В то же время уровни аланина,  $\beta$ -аланина и цитруллина сохранялись выше нормы, наблюдалось повышение концентрации  $\alpha$ -аминомасляной кислоты, увеличение соотношений гликогенных/кетогенных и заменимых/незаменимых аминокислот (табл. 2). Введение L-NAME не оказывало влияния на соотношение АРУЦ и ААК, которое сохранялось увеличенным (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Интегральные показатели аминокислотного фонда плазмы крови крыс при субтотальной ишемии ГМ на фоне введения L-NAME

Table 2. Integral indices of amino acids pool of the rats undergoing subtotal cerebral ischemia treated with L-NAME

Аминокислоты и их соотношение	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-NAME
ААК	157 ± 16,3	206 ± 19,6	161 ± 17,2
АРУЦ	250 (216/271)	544 (414/665)*	371 (307/396)*
Заменимые	1530 (1350/1850)	2960 (2440/3480)*	2720 (2630/3260)*
Незаменимые	803 (684/956)	1530 (1160/1600)*	827 (684/866)†
Гликогенные	1940 ± 243	3770 ± 492*	3370 ± 278*
Кетогенные	317 (198/410)	511 (466/559)*	249 (210/264)†
Нейротрансмиттерные	706 ± 78,3	1200 ± 175*	882 ± 53,7
Возбуждающие	170 (155/200)	256 (219/290)	252 (242/310)
Тормозные	530 ± 56,8	924 ± 135*	614 ± 40
АРУЦ/ААК	1,54 (1,41/1,7)	2,62 (2,37/2,83)*	2,33 (2,21/2,69)*
Заменимые/незаменимые	1,69 (1,65/1,93)	2,06 (1,81/2,12)	3,43 (3,06/4,1)**
Гликогенные/кетогенные	5,42 (4,98/5,93)	6,73 (5,23/7,61)	12,7 (11,7/15,3)**
Возбуждающие/тормозные	0,30 (0,284/0,341)	0,303 (0,263/0,315)	0,427 (0,425/0,449)†
Суммарный пул протеиногенных аминокислот	2470 (2140/2800)	4540 (3590/5120)*	3580 (3240/4060)*

Определенный интерес представляют результаты анализа изменений корреляционного поля изучаемых показателей. В контрольной группе ложнооперированных животных наблюдалось преобладание положительных корреляций (отрицательно коррелировали с остальными соединениями только  $\beta$ -аланин и карнозин). При СИГМ происходило нарушение корреляционных связей между пулом аминокислот и уровнями фосфоэтанолamina, треонина, l-метилгистидина, цитруллина, аргинина, лизина,  $\beta$ -аланина и карнозина, а также возникновение отрицательных корреляций с 3-метилгистидином и гомосерином. Введение L-NAME предотвращало исчезновение положительных связей с остальным пулом треонина, l-метилгистидина, цитруллина, аргинина, лизина и ослабляло связи с 3-метилгистидином, гомосерином и гамма-аминомасляной кислотой. Таким образом, дисбаланс пула аминокислот плазмы крови при СИГМ сопровождается нарушением внутренних взаимосвязей пула, что может объясняться изменением транспорта и доступности перечисленных соединений в тканях. Введение L-NAME частично предотвращало эти нарушения.

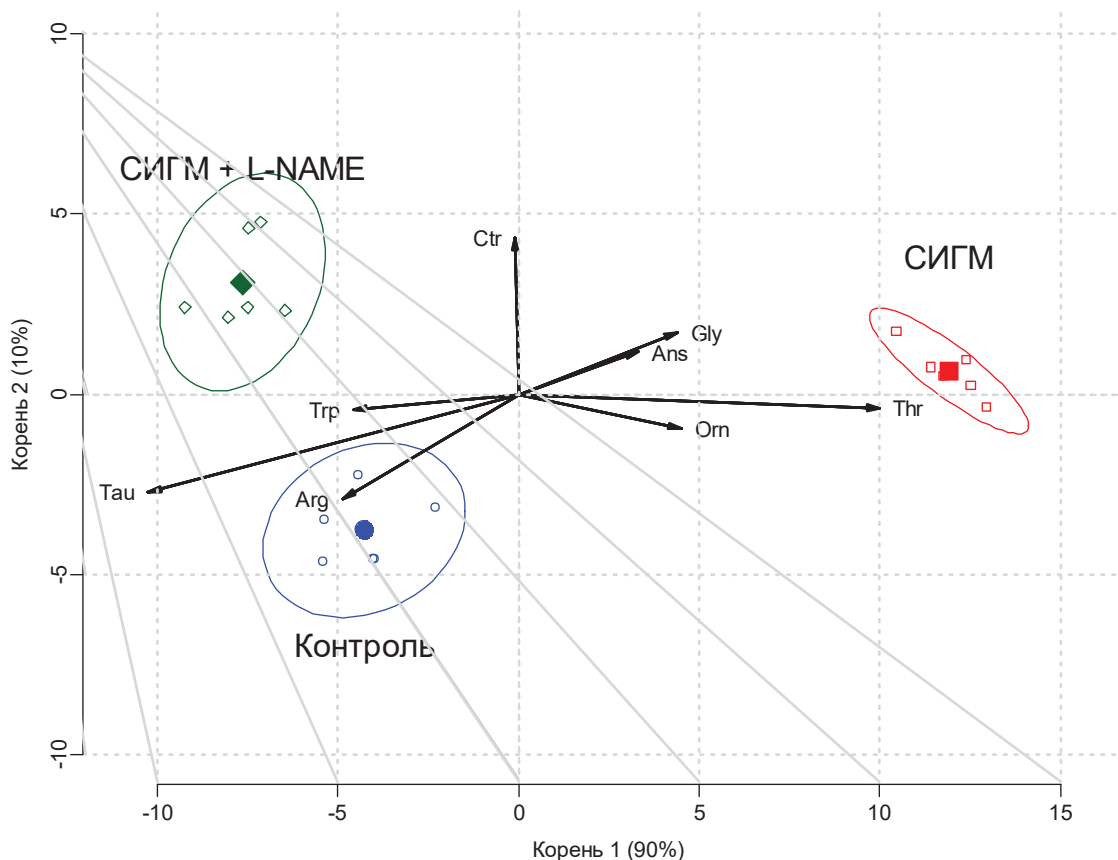
Наиболее значимыми показателями, характеризующими изменения пула свободных аминокислот и родственных соединений плазмы крови в данной экспериментальной модели, являлись треонин, аргинин, ансерин, цитруллин, орнитин, триптофан, таурин и глицин (табл. 3). Последние три аминокислоты являются нейроактивными, поэтому изменение их уровней, скорее всего, связано с эффектом СИГМ. Изменение уровней цитруллина и орнитина свидетельствует об определенном влиянии СИГМ на цикл мочевины. Достаточно высокой значимостью обладают уровень ансерина (нейромодулятор) в ЦНС и концентрация аргинина (донор NO).

Т а б л и ц а 3. Анализ дискриминантных функций  
 T a b l e 3. Analysis of discriminant functions

Аминокислота	Лямбда Уилкса	Частичная лямбда Уилкса	F-исключения (2,8)	p	Толерантность
Треонин	0,0306	0,0345	111,9	0,000001	0,0391
Цитруллин	0,00643	0,164	20,4	0,000723	0,110
Аргинин	0,00711	0,148	22,9	0,000486	0,252
Ансерин	0,00452	0,234	13,1	0,00297	0,195
Триптофан	0,00553	0,191	17,0	0,00132	0,155
Таурин	0,00472	0,223	13,9	0,00249	0,0281
Орнитин	0,00245	0,430	5,29	0,0343	0,109
Глицин	0,00189	0,557	3,18	0,0965	0,0812

П р и м е ч а н и е. Лямбда Уилкса модели = 0,00105; прилб.  $F(16,16) = 29,79; p = 6,49 \cdot 10^{-9}$ .

Нормализующий эффект введения L-NAME в отношении ряда компонентов аминокислотного пула плазмы крови подтверждается каноническим анализом. Расстояние Махаланобиса между центрами групп контроля и СИГМ значительно больше, чем таковое между контролем и группой введения L-NAME (см. рисунок), причем различия между этими расстояниями еще более контрастны при измерении вдоль первой главной компоненты (объясняющей более 90 % общей вариативности). Максимальный вклад в структуру этой компоненты вносили треонин, таурин, менее значительный – аргинин, триптофан, орнитин, глицин и ансерин (о чем можно судить по абсолютной величине проекции канонических переменных на ось абсцисс), что, скорее всего, свидетельствует о нормализации пулов этих показателей. В то же время наибольший вклад в структуру второй главной компоненты вносила концентрация цитруллина, уровень ко-



Расположение канонических значений на плоскости двух главных компонент и векторы стандартизированных канонических переменных

Arrangement of the canonical values on the plane of 2 main components and the vectors of standardized canonical variables

того оставался выше контрольных значений (см. табл. 1). Следует подчеркнуть, что нормализация касалась лишь наиболее значимых компонентов пула аминокислот и их производных, о чем свидетельствует в том числе остающееся выше контрольных значений суммарное содержание исследуемых соединений, включая пул протеиногенных аминокислот (табл. 2).

### Выводы

1. Субтотальная ишемия головного мозга крыс индуцирует выраженный аминокислотный дисбаланс плазмы крови, проявляющийся в повышении концентрации ряда гликогенных аминокислот, лейцина и таурина.

2. Предварительное введение L-NAME снижает выраженность аминокислотного дисбаланса плазмы крови при субтотальной ишемии головного мозга и предотвращает нарушение ряда положительных корреляционных связей внутри пула аминокислот и родственных соединений плазмы крови.

3. Нормализация пула свободных аминокислот и их производных в плазме крови при введении L-NAME происходит в отношении наиболее значимых его компонентов – таурина, триптофана, глицина, орнитина, ансерина и аргинина.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список использованных источников

1. Разводовский, Ю. Е. Потребление алкоголя и смертность от инсульта в Беларуси / Ю. Е. Разводовский // *Вопр. наркологии*. – 2009. – № 6. – С. 82–92.
2. Долгосрочные исходы мозгового инсульта в крупной городской популяции Беларуси / С. Д. Кулеш [и др.] // *Вестн. ВГМУ*. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 93–101.
3. Maksimovich, Ye. N. Epidemiology of ischemic strokes in the Grodno region (Belarus) / Ye. N. Maksimovich, T. P. Pronko, N. Ye. Maksimovich // *24 European Stroke Conference (Vienna, May 13–15, 2015)*. – Vienna, 2015. – P. 178.
4. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 327 с.
5. Maksimovich, N. Ye. Tolerance of hypoxic hypoxia in rats with cerebral ischemia treated by NO-synthase modulators / N. Ye. Maksimovich // *Hypoxia Med.* – 2004. – Vol. 12, N 1–2. – P. 20–23.
6. Кулеш, С. Д. Патогенез ишемического инсульта: Биохимические механизмы и роль нейроактивных аминокислот / С. Д. Кулеш // *Мед. новости*. – 1998. – № 1. – С. 21–24.
7. Zablocka, B. Enhancement of  $^3\text{H}$ D-aspartate release during ischemia like conditions in rat hippocampal slices: source of excitatory amino acids / B. Zablocka, K. Domańska-Janik // *Acta Neurobiol. Exp.* – 1996. – Vol. 56, N 1. – P. 63–70.
8. Максимович, Н. Е. Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга / Н. Е. Максимович. – Гродно : ГрГМУ, 2004. – 180 с.
9. Moncada, S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R. Palmer, E. Higgs // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – Vol. 43, N 2. – P. 109–142.
10. Исследование эндотелиопротективных эффектов лекарственных средств различных групп на модели L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / М. В. Покровский [и др.] // *Вестн. Волгоград. гос. мед. ун-та*. – 2010. – № 3. – С. 52–55.
11. Substantial regional and hemispheric differences in brain nitric oxide synthase (NOS) inhibition following intracerebroventricular administration of N-nitro-L-arginine (L-NA) and its methyl ester (L-NAME) / M. Salter [et al.] // *Neuropharmacology*. – 1995. – Vol. 34, N 6. – P. 639–649.
12. Levels of free amino acids and their derivatives in the brain cortex of rats during unilateral ischemia / Y. E. Razvodovsky [et al.] // *Int. J. Neurosci. Behav. Studies*. – 2017. – Vol. 1, N 1. – P. 18–21.
13. Кулеш, С. Д. Особенности метаболизма нейроактивных аминокислот в остром периоде ишемического инсульта / С. Д. Кулеш, Е. М. Дорошенко // *Журн. невропатол. и психиатрии*. – 2000. – Т. 100, № 5. – С. 64–65.
14. Современные проблемы биохимии. Методы исследований / Е. В. Барковский [и др.] – Минск : Вышэйш. шк., 2013. – 496 с.
15. Влияние композиции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, триптофана и таурина на обмен аминокислот в экспериментальных моделях алкоголизма / В. Ю. Смирнов [и др.] // *Укр. биохим. журн.* – 2003. – Т. 75, № 4. – С. 101–107.

### References

1. Razvodovskii Yu. E. Alcohol consumption and stroke mortality in Belarus. *Voprosy narkologii* [Questions of narcology], 2009, no. 6, pp. 82–92 (in Russian).
2. Kulesh S. D., Filina N. A., Kostinevich T. M., Kletschkova L. A., Savchenko M. E. Long term outcomes of cerebral stroke in large city of Belarus. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University], 2011, vol. 10, no. 3, pp. 93–101 (in Russian).

3. Maksimovich Ye. N., Pronko T. P., Maksimovich N. Ye. Epidemiology of ischemic strokes in the Grodno region (Belarus). *24 European Stroke Conference (Vienna, May 13–15, 2015)*. Vienna, 2015, p. 178.
4. Gusev E. I., Skvortsova V. I. *Ischemia of the brain*. Moscow, Meditsina Publ., 2001. 327 p. (in Russian).
5. Maksimovich N. Ye. Tolerance of hypoxic hypoxia in rats with cerebral ischemia treated by NO-synthase modulators. *Hypoxia Medical*, 2004, vol. 12, no. 1–2, pp. 20–23.
6. Kulesh S. D. Biochemical mechanisms and role of neuroactive aminoacids. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 1998, no. 1, pp. 21–24 (in Russian).
7. Zablocka B., Domańska-Janik K. Enhancement of 3[H]D-aspartate release during ischemia like conditions in rat hippocampal slices: source of excitatory amino acids. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 1996, vol. 56, no. 1, pp. 63–70.
8. Maksimovich N. E. *The role of nitrogen oxide in ischemic and reperfusional damages to the brain*. Grodno, Grodno State Medical University Publ., 2004. 180 p. (in Russian).
9. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 1991, vol. 43, no. 2, pp. 109–142.
10. Pokrovskii M. V., Kochkarov V. I., Pokrovskaya T. G., Artyushkova E. B., Pashin E. N., Danilenko L. M., Korokin M. V., Belous A. S., Malykhin V. A. The study of the endothelium protective effects of drugs of different groups on the model of L-NAME induced nitric oxide deficiency. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*, 2010, no. 3, pp. 52–55.
11. Salter M., Duffy C., Garthwaite J., Strijbos P. J. Substantial regional and hemispheric differences in brain nitric oxide synthase (NOS) inhibition following intracerebroventricular administration of N-nitro-L-arginine (L-NA) and its methyl ester (L-NAME). *Neuropharmacology*, 1995, vol. 34, no. 6, pp. 639–649.
12. Razvodovsky Y. E., Troyan E. I., Doroshenko E. M., Smirnov V. Yu., Maksimovich N. Ye. Levels of free amino acids and their derivatives in the brain cortex of rats during unilateral ischemia. *International Journal of Neuroscience and Behavior Studies*, 2017, vol. 1, no. 1, pp. 18–21.
13. Kulesh S. D., Doroshenko E. M. Features of the metabolism of neuroactive amino acids in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii* [Journal of neuropathology and psychiatry], 2000, vol. 100, no. 5, pp. 64–65 (in Russian).
14. Barkovskii E. V., Bokut' S. B., Borodinskii A. N., Buko V. U., Valentyukevich O. I., Gritsuk, A. I., Danchenko E. O., Doroshenko E. M., Dremza I. K., Drozdov A. S. *Contemporary problems of biochemistry. Methods of investigation*. Minsk, Vysheishaya shkola Publ., 2013. 496 p. (in Russian).
15. Smirnov V. Yu., Razvodovskii Yu. E., Doroshenko E. M., Ostrovsky S. Yu. The effect of the composition of amino acids with a branched hydrocarbon chain, tryptophan and taurine on the exchange of amino acids in experimental models of alcoholism. *Ukrainskii biokhimičeskii zhurnal* [Ukrainian biochemical journal], 2003, vol. 75, no. 4, pp. 101–107 (in Russian).

### Информация об авторах

*Разводовский Юрий Евгеньевич* – науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: razvodovsky@tut.by

*Смирнов Виталий Юрьевич* – канд. биол. наук, доцент, ст. науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: vit\_sm@mail.ru

*Максимович Наталья Евгеньевна* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: mne@grsmu.by

*Семененя Игорь Николаевич* – д-р мед. наук, профессор, директор. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: insemenenya@yandex.by

### Information about the authors

*Yury E. Razvodovsky* – Researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: razvodovsky@tut.by

*Vitaly Yu. Smirnov* – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor, Senior researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: vit\_sm@mail.ru

*Natalia Ye. Maksimovich* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: mne@grsmu.by

*Igor N. Semenenya* – D. Sc. (Med.), Professor, Director. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: insemenenya@yandex.by