

**Ю. Е. Разводовский¹, В. Ю. Смирнов¹, Е. М. Дорошенко¹,
Н. Е. Максимович¹, И. Н. Семененя²**

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

²Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ СИНТЕЗА МОНООКСИДА АЗОТА МЕТИЛОВЫМ ЭФИРОМ N-НИТРО-L-АРГИНИНА (L-NAME) НА СОДЕРЖАНИЕ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И БИОГЕННЫХ АМИНОВ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Аннотация. Механизмы развития ишемического повреждения головного мозга сложны и не до конца понятны. Одним из направлений детализации патогенеза ишемического инсульта является изучение изменений фонда свободных аминокислот и биогенных аминов в различных отделах головного мозга.

Цель исследования – характеристика изменений пула аминокислот и биогенных аминов в коре головного мозга крыс при субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ) на фоне введения блокатора синтеза монооксида азота L-NAME.

При СИГМ наблюдалось повышение в коре уровней аспартата, β-аланина, валина и лейцина, а также снижение концентраций глутамата, аспарагина, треонина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), тирозина и 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-ОИУК). Введение L-NAME, несмотря на нормализацию нарушенных СИГМ уровней аспартата, глутамата, аспарагина, метионина, ГАМК, β-аланина, 5-ОИУК, индуцировало дополнительный аминокислотный дисбаланс в коре головного мозга. Отмечалось снижение концентраций глутамина, гистидина, таурина, триптофана, фенилаланина, тирозина (по отношению к СИГМ), а также повышение уровней треонина и аргинина. Выраженность аминокислотного дисбаланса, индуцируемого введением L-NAME при СИГМ, была гораздо выше, чем выраженность аминокислотного дисбаланса, индуцированного СИГМ.

Ключевые слова: свободные аминокислоты, биогенные амины, кора головного мозга, субтотальная ишемия головного мозга

Для цитирования: Влияние блокады синтеза монооксида азота метиловым эфиром N-нитро-L-аргинина (L-NAME) на содержание свободных аминокислот и биогенных аминов в коре головного мозга крыс при субтотальной ишемии головного мозга / Ю. Е. Разводовский [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 291–297. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-291-297>

Y. E. Razvodovsky¹, V. Y. Smirnov¹, Ye. M. Doroshenko¹, N. Ye. Maksimovich¹, I. N. Semeneya²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

²Institute of Biologically Active Substances of the Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

EFFECT OF BLOCKADE OF SYNTHESIS OF NITRIC OXIDE BY L-NAME ON THE LEVEL OF FREE AMINO ACIDS AND BIOGENIC AMINES IN THE BRAIN CORTEX OF RATS WITH SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA

Abstract. 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 biogenic amines in the brain cortex of rats with 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 during SCI including aspartate, β-alanine, valine and leucine. In contrast, the levels of glutamate, asparagine, treonine, gamma-aminobutyric acid, tyrosine and 5-hydroxyindolylacetate were decreased. The administration of L-NAME partially prevented the imbalance of the amino acids pool due to SCI by normalizing the levels of aspartate, glutamate, asparagine, methionine, gamma-aminobutyric acid, β-alanine, 5-hydroxyindolylacetate. However, the administration of L-NAME has induced an additional imbalance in the amino acids pool in the brain cortex (decrease in the levels of glutamine, histidine, taurine, tryptophan, phenylalanine, tyrosine (in comparison to SCI) and decrease in the levels of treonine and arginine. The imbalance of the amino acids pool induced by the administration of L-NAME during SCI is more severe than the imbalance caused by SCI.

Keywords: amino acids, biogenic amines, brain cortex, subtotal cerebral ischemia

For citation: Razvodovsky Y. E., Smirnov V. Y., Doroshenko Ye. M., Maksimovich N. Ye., Semeneyna I. N. Effect of blockade of synthesis of nitric oxide by L-NAME on the level of free amino acids and biogenic amines in the brain cortex of rats with subtotal cerebral ischemia. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 291–297 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-291-297>

Введение. Механизмы развития ишемического повреждения головного мозга сложны и не конца понятны. В патогенезе ишемического инсульта выделяют так называемые стадии биохимического каскада, включающие энергодефицит, глутаматную и аспартатную эксайтотоксичность, окислительный стресс, воспаление, апоптоз [1–3]. 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 [4]. 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 [5]. На основе экспериментальных исследований, проведенных с использованием селективных и неселективных ингибиторов различных изоформ NO-синтазы, установлена неоднозначная роль оксида азота различного происхождения в реализации повреждающих (прооксидантных, протромботических, провоспалительных и др.) и защитных (антиоксидантных, антитромботических, противовоспалительных и др.) механизмов при ишемических повреждениях головного мозга [6, 7].

Одним из направлений детализации патогенеза ишемического инсульта является изучение изменений аминокислотного фонда в различных отделах головного мозга [8]. Аминокислоты и их производные (в частности, биогенные амины) играют важную роль в функционировании головного мозга как в норме, так и при патологии, участвуя в биосинтезе мембранных белков, сигнальных молекул, гормонов и регуляторных пептидов [9].

Цель исследования – характеристика изменений пула аминокислот и биогенных аминов в коре головного мозга крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения 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 в дозе 5 мг/кг вводили внутривенно 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 скорости 3000 g. К полученной плазме добавляли равный объем среды, содержащей 1 М хлорную кислоту, ЭДТА (25 мг/л) и δ-аминовалериановую кислоту (250 мкмоль/л). После центрифугирования (15 мин при 13 000 g и +4 °C) сразу же производили забор полученного супернатанта. В спектр определяемых соединений входили протеиногенные аминокислоты, орнитин, цитруллин и ряд родственных соединений (таурин, α-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 [11, 12]. Фотометрическое детектирование выполняли на длине волны 338 нм. В работе использовали колонку Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 мкм, 2,1×150 мм, подвижные фазы А и D (0,1 М 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. 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 параметрический дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественность сравнений (данные для этих переменных представлены в таблицах в виде среднего арифметического \pm стандартной ошибки среднего арифметического). В случае невыполнения этих условий применяли непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с поправкой Бенъямини–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. При субтотальной ишемии головного мозга в коре головного мозга наблюдалось повышение уровня аспартата, β -аланина, валина и лейцина, а также снижение концентраций глутамата, аспарагина, треонина, ГАМК, тирозина (табл. 1) и 5-ОИУК (табл. 2). Изменения касались в основном незаменимых и нейроактивных аминокислот (табл. 3) и вызвали обеднение общего пула свободных аминокислот коры головного мозга. Анализ интегральных показателей аминокислотного фонда выявил также рост соотношения аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) и ароматических аминокислот (ААК) (табл. 3).

Т а б л и ц а 1. Концентрация аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения L-NAME, нмоль/г

T a b l e 1. Concentration of amino acids and their derivatives in the brain cortex of rats with subtotal cerebral ischemia treated with L-NAME, nmol/g

Аминокислоты и их производные	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-NAME
Аспартат	1900 \pm 169	2510 \pm 131*	2050 \pm 146
Глутатион	81,7 \pm 18,5	65 \pm 10,9	66,4 \pm 14,4
Глутамат	8470 \pm 318	6370 \pm 221*	7390 \pm 379
Аспарагин	51 \pm 2,88	39,5 \pm 1,26*	48,3 \pm 1,48†
Серин	686 \pm 21,2	653 \pm 14,2	716 \pm 16,1
Глутамин	2320 \pm 134	2540 \pm 115	1930 \pm 83,4†
Гистидин	87,4 \pm 6,97	95,2 \pm 5,77	62,4 \pm 1,8**
Гомосерин	13,6 \pm 1,35	12,1 \pm 0,667	12 \pm 0,596
Глицин	594 \pm 53,9	509 \pm 25,2	557 \pm 27,9
Фосфотаноламин	952 \pm 76,1	946 \pm 53,5	1110 \pm 40,6
Треонин	311 (302/321)	131 (120/149)*	553 (450/621)**
Цитруллин	17,7 (12,4/25,6)	18,5 (18,1/23)	18,2 (15/19)
Аргинин	65,1 \pm 3,74	83,6 \pm 5,35	105 \pm 6,23**
β -Аланин	17,7 \pm 1,55	40,5 \pm 3,96*	23,8 \pm 2,94†
Аланин	654 \pm 24,8	619 \pm 46,6	689 \pm 33,2
Таурин	4660 \pm 342	3890 \pm 150	3740 \pm 172*
Гамма-аминомасляная кислота	1840 \pm 47,2	1470 \pm 93,6*	2150 \pm 109†
Тирозин	35 \pm 1,75	20,2 \pm 0,954*	14,7 \pm 0,72**
Этаноламин	658 \pm 13,1	662 \pm 16,7	704 \pm 18,8
Валин	50,4 (46/54,9)	65,5 (64,3/67,3)*	66,5 (63,8/69,6)*
Метионин	29,5 \pm 4,07	18,8 \pm 0,817*	24,3 \pm 1,57
Цитрулин	51,8 \pm 5,31	37,4 \pm 3,55	45,8 \pm 2,36
Триптофан	15,3 \pm 1,7	13,8 \pm 1,08	10,4 \pm 0,85*
Фенилаланин	41,6 \pm 2,73	41,6 \pm 2,55	32,6 \pm 0,582**
Изолейцин	23,6 \pm 3	28,9 \pm 1,51	30,3 \pm 2,22
Лейцин	60,8 \pm 4,14	79,5 \pm 4,37*	80,3 \pm 5,41*
Орнитин	14,1 \pm 1,03	15,1 \pm 0,666	14,8 \pm 0,505
Лизин	104 \pm 8,8	75 \pm 5,48	94,4 \pm 9,36

Примечание. Достоверность различий ($p < 0,05$): * – при сравнении с контролем; † – при сравнении с СИГМ. То же в табл. 2, 3.

Т а б л и ц а 2. Концентрация биогенных аминов и их производных в коре головного мозга крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения L-NAME, пмоль/г

T a b l e 2. Concentration of biogen amines and their derivatives in the brain cortex of rats with subtotal cerebral ischemia treated with L-NAME, pmol/g

Амины и их производные	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-NAME
Диоксифенилаланин	13,7 ± 3,58	20,5 ± 2,85	35,6 ± 11,8
Норадреналин	1380 ± 127	1200 ± 74,9	1010 ± 97,6
3-Метокси-4-фенилэтиленгликоль	34,5 ± 6,92	32 ± 10,2	25,3 ± 6,09
5-Окситриптофан	9,96 ± 0,78	10,6 ± 0,955	9,51 ± 0,56
Норметанефрин	41,8 ± 5,28	35,8 ± 5,12	55,5 ± 9,3
Диоксифенилуксусная кислота	335 (309/407)	351 (340/381)	404 (251/502)
Дофамин	1050 ± 648	346 ± 33	548 ± 156
5-Оксииндолилуксусная кислота	1190 (1010/1900)	857 (790/942)*	903 (816/1120)
Гомованилиновая кислота	320 (317/608)	408 (353/434)	407 (336/738)
Серотонин	911 ± 136	616 ± 52,1	564 ± 112

Т а б л и ц а 3. Интегральные показатели аминокислотного фонда коры головного мозга крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения L-NAME

T a b l e 3. Integral parameters of the pool of amino acids in the brain cortex of rats with subtotal cerebral ischemia treated with L-NAME

Аминокислоты	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-NAME
ААК	97,2 (91,7/99,3)	72,6 (68,7/83,1)*	56,4 (53,5/60,9)**
АРУЦ	133 (114/142)	178 (174/182)*	180 (167/189)*
Заменимые	14700 ± 462	13300 ± 314	13400 ± 446
Незаменимые	714 ± 47,6	551 ± 16,7*	935 ± 53,7**
Гликогенные	15200 ± 474	13600 ± 311*	14200 ± 414
Кетогенные	165 ± 10,2	155 ± 5,83	175 ± 14,2
Нейротрансмиттерные	17500 ± 440	14700 ± 437*	15900 ± 413
Возбуждающие	10400 ± 393	8880 ± 306*	9450 ± 412
Тормозные	7090 ± 420	5870 ± 220*	6440 ± 211
АРУЦ/ААК	1,48 ± 0,0892	2,29 ± 0,0946*	3,11 ± 0,26**
Заменимые/незаменимые	21,1 ± 1,5	24,2 ± 0,807	14,7 ± 1,29**
Гликогенные/кетогенные	93,6 ± 5,52	88,6 ± 2,53	84,9 ± 9,58
Возбуждающие/тормозные	1,49 ± 0,115	1,52 ± 0,0585	1,48 ± 0,0853
Суммарный пул АК	22100 ± 602	19400 ± 482*	20400 ± 406

Снижение основного метаболита триптофана в мозге, 5-ОИУК, свидетельствует о торможении путей деградации серотонина. Причиной этого может быть дефицит ААК (косвенно об этом свидетельствует снижение уровня тирозина), который, в свою очередь, может быть вызван нарушением при СИГМ процессов транспорта ААК через гематоэнцефалический барьер. Это подтверждается ростом в коре головного мозга АРУЦ – конкурента ААК за общую систему транспорта.

Введение L-NAME, несмотря на нормализацию нарушенных СИГМ уровней аспартата, глутамата, аспарагина, метионина, ГАМК, β-аланина, 5-НИАА, индуцировало дополнительный аминокислотный дисбаланс в коре головного мозга. Так, отмечалось снижение уровней глутамина, гистидина, таурина, триптофана, фенилаланина, тирозина (по отношению к СИГМ), а также повышение концентраций треонина и аргинина (см. табл. 1). Таким образом, при введении L-NAME наблюдалось как усиление дефицита ААК, так и увеличение соотношения АРУЦ/ААК (табл. 3). Однако содержание незаменимых компонентов аминокислотного пула было выше контрольных значений (табл. 3). Повышение уровня аргинина можно объяснить действием L-NAME как антагониста NO-синтазы.

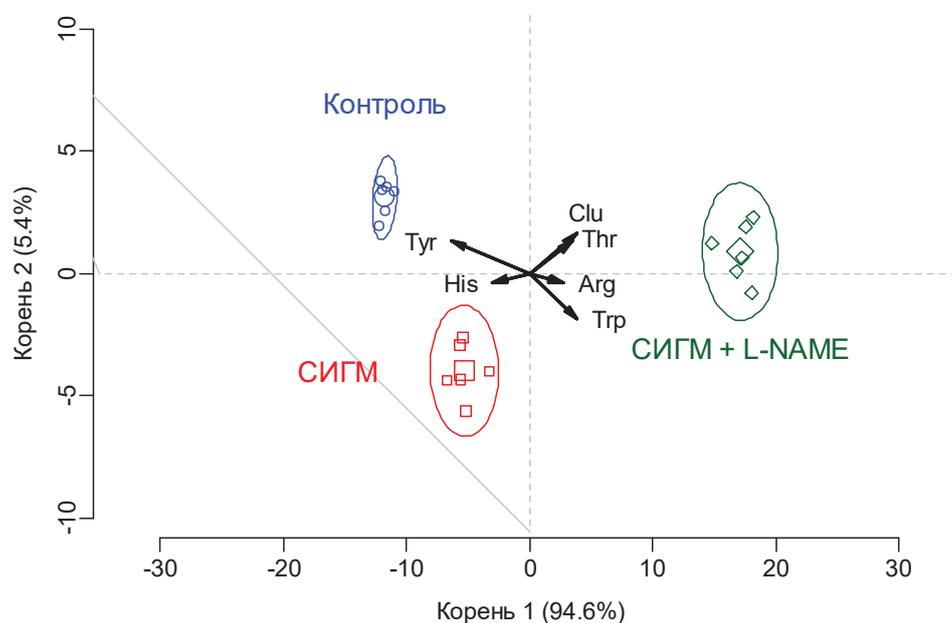
Наиболее значимыми показателями в дискриминации групп являлись тирозин, треонин, глутамат, гистидин, триптофан и аргинин ($F_{\text{искл}} > 10$) (табл. 4). При этом наборе предикторов достигалась высокодостоверная дискриминация между группами (лямбда Уилкса = 0,00047, $F = 75,2, p < 10^{-13}$).

Т а б л и ц а 4. Анализ дискриминантных функций

T a b l e 4. Analysis of discriminant functions

Аминокислота	Лямбда Уилкса	Частная лямбда Уилкса	χ^2	$F_{\text{искл}}$	p	Толерантность
Тирозин	0,0146	0,0322	52,8	150,4	0,0000000345	0,0916
Треонин	0,00542	0,0866	65,2	52,7	0,00000488	0,274
Глутамат	0,00260	0,181	74,4	22,7	0,000192	0,195
Гистидин	0,00146	0,321	81,6	10,6	0,00341	0,294
Триптофан	0,00181	0,260	79,0	14,2	0,00119	0,165
Аргинин	0,00155	0,303	80,9	11,5	0,00256	0,373

На рисунке представлено расположение групп на плоскости двух главных компонент. Видно, что наибольшие изменения происходят относительно первого корня дискриминантной функции, объясняющей более 94 % общей дисперсии. Вдоль этой оси наблюдалась максимальная дискриминация групп «Контроль» и «СИГМ» с одной стороны и группы «СИГМ + L-NAME» – с другой. Наибольший вклад в эту компоненту вносили концентрации тирозина, триптофана и глутамата. Группы «Контроль» и «СИГМ» дискриминировали только относительно второго корня, однако различия вдоль этой оси были менее выраженными, так как второй корень дискриминантной функции объясняет только 5,4 % общей дисперсии. Это свидетельствует о более выраженном влиянии на пул свободных аминокислот и родственных соединений со стороны L-NAME по сравнению с таковым для СИГМ.



Расположение канонических значений на плоскости двух главных компонент
Arrangement of the canonical values on the plane of 2 main components

Выводы

1. Субтотальная ишемия головного мозга крыс индуцирует повышение в коре головного мозга уровней аспартата, β -аланина, АРУЦ и снижение концентраций глутамата, аспарагина, треонина, ГАМК, тирозина и 5-оксииндолацетата.

2. Предварительное введение L-NAME частично нормализует нарушения, вызванные СИГМ в коре головного мозга, но вызывает аминокислотный дисбаланс, затрагивающий уровни ААК, аргинина, гистидина и таурина.

3. Выраженность аминокислотного дисбаланса, индуцируемого введением L-NAME при СИГМ, гораздо выше аминокислотного дисбаланса, индуцированного СИГМ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Maksimovich, N. Ye. Tolerance of hypoxic hypoxia in rats with cerebral ischemia treated by NO-synthase modulators / N. Ye. Maksimovich // *Hypoxia Med. J.* – 2004. – Vol. 1–2, N 4. – P. 20–23.
2. 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.
3. Кулеш, С. Д. Патогенез ишемического инсульта: биохимические механизмы и роль нейроактивных аминокислот / С. Д. Кулеш // *Мед. новости*. – 1998. – № 1. – С. 21–24.
4. Zablocka, B. Enhancement of ^3H -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.
5. Moncada, S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R. M. Palmer, E. A. Higgs // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – Vol. 43, N 2. – P. 109–142.
6. 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.
7. Максимович, Н. Е. Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга / Н. Е. Максимович. – Гродно : ГрГМУ, 2004. – 180 с.
8. 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.
9. 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.
10. 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.] // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук*. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 185–191.
11. Современные проблемы биохимии. Методы исследований / Е. В. Барковский [и др.] – Минск : Вышэйш. шк., 2013. – 496 с.
12. 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. Maksimovich N. Ye. Tolerance of hypoxic hypoxia in rats with cerebral ischemia treated by NO-synthase modulators. *Hypoxia Medical Journal*, 2004, vol. 1–2, no. 4, pp. 20–23.
2. 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.
3. Kulesh S. D. Biochemical mechanisms and role of neuroactive aminoacids. *Meditinskije novosti* [Medical news], 1998, no. 1, pp. 21–24 (in Russian).
4. Zablocka B., Domańska-Janik K. Enhancement of ^3H -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.
5. Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 1991, vol. 43, no. 2, pp. 109–142.
6. 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 (in Russian).
7. Maksimovich N. E. *Role of nitrogen oxide in ischemic and reperfusional damages to the brain*. Grodno, Grodno State Medical University Publ., 2004. 180 p. (in Russian).
8. 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.
9. 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.

10. 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. *Vesti Natsyyanal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 185–191 (in Russian).

11. 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).

12. Smirnov V. Yu., Razvodovsky 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 biokhicheskii 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

Дорошенко Евгений Михайлович – канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: dqio3@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 (БЛК, 50, 230009, 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

Evgeny M. Doroshenko – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor, Senior researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: dqio@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. Semeneya – D. Sc. (Med.), Professor, Director. Institute of Biochemistry of Biologically Active Substances of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: insemenenya@yandex.by