

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.94-085.38: [612.111.1:577.112.3]

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-64-69>

Поступила в редакцию 18.06.2019

Received 18.06.2019

**Р. Э. Якубцевич<sup>1</sup>, Н. В. Белявский<sup>2</sup>, А. А. Глазев<sup>3</sup>, С. Д. Клиса<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup>Гродненская областная клиническая больница, Гродно, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Гродненский государственный университет имени Я. Купалы, Гродно, Республика Беларусь

## **ДИНАМИКА УРОВНЕЙ НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ**

**Аннотация.** Экстракорпоральное очищение крови (ЭОК) является одним из направлений эффективной терапии сепсиса. Однако одним из недостатков этого метода считается возможное снижение концентрации в плазме крови ряда важных метаболитов. Так, известно, что нарушения обмена аминокислот при сепсисе проявляются расстройствами микроциркуляции, снижением иммунного ответа и увеличением смертности.

Цель исследования – изучить влияние ЭОК на динамику уровней незаменимых аминокислот в плазме крови у пациентов с сепсисом.

Обследовано 38 пациентов с диагнозом «сепсис», к которым применяли стандартные протоколы гемосорбции с различными сорбентами, плазмафильтрации, гемофильтрации. В ходе исследования выявлено достоверное снижение уровней валина, метионина, триптофана, изолейцина, фенилаланина, лейцина, лизина в группе пациентов, которым проводилась гемосорбция сорбентом «Протеазосорб». Установлено, что наибольшее влияние на динамику аминокислот оказывает гемосорбция с сорбентом «Протеазосорб».

**Ключевые слова:** незаменимые аминокислоты, сепсис, гемосорбция, гемофильтрация, плазмафильтрация

**Для цитирования:** Динамика уровней незаменимых аминокислот в плазме крови пациентов с сепсисом на фоне применения методов экстракорпоральной детоксикации / Р. Э. Якубцевич [и др.] // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 64–69. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-64-69>

**Ruslan E. Yakubtsevich<sup>1</sup>, Nickolay V. Belyavsky<sup>2</sup>, Anton A. Glazev<sup>3</sup>, Sergey D. Klisa<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup>Grodno Regional Clinical Hospital, Grodno, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Republic of Belarus

## **DYNAMICS OF ESSENTIAL AMINO ACIDS PLASMA LEVELS IN PATIENTS WITH SEPSIS TREATED BY THE EXTRACORPOREAL BLOOD PURIFICATION METHODS**

**Abstract.** Extracorporeal blood purification (EBP) is one of the trends of effective sepsis therapy. Some disadvantages of this method such as a possible reduction of plasma levels of different important metabolites are described. It is known that sepsis disorders of amino acid metabolism are manifested in microcirculation interruptions, the decreased immune response and the increased mortality.

The aim of the study is to investigate the EBP effect on the essential amino acid plasma levels in patients diagnosed with sepsis.

We selected 38 patients diagnosed with sepsis. Standard treatment protocols of plasma filtration, hemofiltration, and hemadsorption with various sorbents were used. We revealed a significant decrease in the levels of valine, methionine, tryptophan, isoleucine, phenylalanine, leucine, and lysine in patients who underwent hemadsorption by the sorbent “Proteasosorb”. Hemadsorption by the sorbent “Proteasosorb” has the greatest effect on the levels of amino acids.

**Keywords:** essential amino acids, sepsis, hemadsorption, hemofiltration, plasma filtration

**For citation:** Yakubtsevich R. E., Belyavsky N. V., Glazev A. A., Klisa S. D. Dynamics of essential amino acids plasma levels in patients with sepsis treated by the extracorporeal blood purification methods. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 64–69 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-64-69>

**Введение.** Сепсис – одна из наиболее распространенных причин смерти пациентов в отделениях интенсивной терапии [1]. Лечение данного состояния требует комплексного подхода. Одним из направлений эффективной терапии сепсиса является применение методов экстракорпорального очищения крови (ЭОК) [2]. Однако данный вид лечения имеет свои достоинства и недостатки.

Преимуществом использования методов ЭОК является эффективное удаление цитокинов, бактериальных токсинов, что выражается в конечном уменьшении летальности пациентов с сепсисом и сопутствующим ему синдромом полиорганной недостаточности. Среди недостатков методов ЭОК следует отметить снижение плазменной концентрации антибактериальных препаратов и альбумина, уменьшение числа тромбоцитов, риск развития катетер-ассоциированных инфекций, повышенный риск кровотечения, а также нарушения водно-электролитного обмена, что может оказаться критичным для пациентов с сепсисом [3].

Аминокислоты являются одним из важнейших нутриентов, обеспечивающих адекватность пластических процессов в организме и эффективность поддержания гомеостаза. Сепсис характеризуется значительными нарушениями метаболизма, среди которых увеличение энергетических затрат в покое, повышение катаболизма белков, жиров и отрицательный азотистый баланс. Это неизбежно приводит к значительному изменению концентраций аминокислот в плазме [4, 5]. Возникающие в результате подобной длительной декомпенсации разобщенных метаболических процессов распад мышечной ткани и неэффективный иммунный ответ могут отсрочить выздоровление и увеличить летальность [6].

Помимо участия в метаболических процессах, аминокислоты играют важную роль и в других патогенетических механизмах сепсиса. К примеру, фенилаланин, лейцин, изолейцин, глутаминовая кислота, аланин, метионин, аспарагиновая кислота, глутамин, тирозин в физиологических и супрафизиологических концентрациях снижают выработку кинуреновой кислоты [7], повышение уровня которой у пациентов с сепсисом приводит к гипофункции глутамат-, допамин- и холинергической нейромедиаторных систем, в результате чего нарастает тяжесть состояния пациентов и снижается их выживаемость [8, 9]. Поддержание физиологических концентраций в плазме аргинина и цитруллина обеспечивает необходимую продукцию оксида азота (NO), что играет существенную роль в сохранении адекватной тканевой микроциркуляции и обеспечивает эффективный иммунный ответ [10].

Учитывая такую вариабельность концентраций аминокислот на фоне течения сепсиса, представляется важным подробнее изучить влияние методов ЭОК на аминокислотный обмен, в частности на изменение уровней незаменимых аминокислот в плазме крови у пациентов с диагностированным сепсисом.

Цель исследования – изучить влияние интенсивной терапии методами экстракорпорального очищения крови на динамику уровней незаменимых аминокислот в плазме крови у пациентов с сепсисом различной этиологии.

**Материалы и методы исследования.** Для анализа было отобрано 38 пациентов с диагнозом «сепсис» различной степени тяжести и этиологии (абдоминальный, панкреатогенный, урологический и др.). Диагноз выставлялся согласно общепринятым критериям [11–13], а также с учетом дополнительных маркеров сепсиса: С-реактивного белка, прокальцитонина (более 2 нг/мл), пресепсина (более 800 пг/мл). Содержание маркеров в крови определяли по общепринятым методикам. Было сформировано 5 групп пациентов согласно применяемым методам ЭОК: группа «ГС-ПС» ( $n = 8$ ), в которой применяли стандартный протокол гемосорбции сорбентом «Протеазосорб»; группа «ГС-ЛПС» ( $n = 8$ ), в которой использовали стандартный протокол гемосорбции со специфическим сорбентом для липополисахаридов; группа «ПФ» ( $n = 7$ ), где применяли стандартный протокол плазмофильтрации; группа «УС» ( $n = 8$ ), где использовали стандартный протокол гемосорбции с угольным сорбентом, и группа «ГФ» ( $n = 7$ ), где применяли стандартный протокол продленной вено-венозной гемофильтрации. Пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести, оцениваемой в баллах по шкалам APACHE II и SOFA, а различия между ними заключались лишь в виде применяемых к ним процедур экстракорпоральной детоксикации. Исследовали уровни следующих аминокислот: треонина, аргинина, валина, метионина, триптофана, изолейцина, фенилаланина, лейцина, лизина. Забор крови для исследования уровней аминокислот производили дважды: до проведения процедуры ЭОК и непосредственно по ее окончании. Для измерения уровней аминокислот в плазме крови применяли метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, используя аппарат Agilent 1100. Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи

программного пакета STATISTICA 10. Поскольку в данных группах распределение признаков было отличным от нормального, величины выражали в виде медиан (Me) и интерквартильных размахов (значения 25-го и 75-го перцентилей). При сравнении зависимых групп с распределением значений, отличным от нормального, использовали непараметрический метод – критерий Уилкоксона.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ полученных в группе «ГС-ПС» данных показал следующие результаты (см. таблицу): достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровней валина – на 30 %, метионина – на 19, триптофана – на 29, изолейцина – на 19, фенилаланина – на 15, лейцина – на 28, лизина – на 14 %. В группе «ГС-ЛПС» не удалось получить достоверных результатов. В группах «ПФ» и «УС» достоверные значения также не были определены. Тенденция к снижению отмечалась лишь у лизина (на 18 %) при использовании гемокарбоперфузии. В группе «ГФ» достоверных результатов не получено. Тенденция к снижению наблюдалась у аминокислоты лизин (на 16 %). Возможным объяснением уменьшения уровней аминокислот в плазме в группе «ГС-ПС» может являться поглощение сорбентом протеолитических ферментов (трипсина, химо tripsина, катепсина D, панкреатической и нейтрофильной эластазы) [14] с дальнейшим снижением степени гидролиза тканевых белков и соответствующим понижением образования свободных аминокислот. Известно, что пептидные соединения, образуемые триптофаном и фенилаланином, – приоритетные цели для действия химо tripsина. Сюда же можно отнести связи, образуемые метионином и лейцином, но активность ферментативного гидролиза по отношению к ним ниже [15]. Для трипсина основной точкой приложения являются связи, образованные лизином [16]. Пептиды, образуемые валином, – основная мишень для эластаз [17]. Таким образом, сорбент «Протеазосорб» эффективно поглощает указанные ферменты из плазмы крови, уменьшая степень их активности. Вследствие этого логично предположить, что гидролиз пептидов, содержащих соответствующие аминокислоты, замедляется, что и могло вызвать снижение их концентрации в плазме. Однако это не объясняет, почему в таком случае наблюдается отсутствие достоверного снижения концентрации аргинина, который тоже является субстратом для трипсина.

**Динамика уровней незаменимых аминокислот в плазме крови пациентов с сепсисом на фоне проведения интенсивной терапии различными методами ЭОК, мкмоль/л (Me 25 %–75 %)**

**Dynamics of essential amino acids plasma levels in patients with sepsis treated by extracorporeal blood purification methods, mkmol/l (Me 25 %–75 %)**

Аминокислота	Этап исследования	ГС-ПС	ГС-ЛПС	ПФ	УС	ГФ
Thr	До ЭОК	114,8 (94,21; 198,91)	120,47 (70,78; 190,61)	54,34 (45,43; 84,38)	114,88 (96,99; 127,35)	149,56 (135,49; 187,24)
	После ЭОК	100,69 (86,3; 179,78)	110,09 (76,71; 124,41)	59,88 (47,72; 77,64)	109,71 (96,67; 164,19)	126,46 (112,83; 133,41)
	<i>p</i>	0,07	0,28	0,7	0,89	0,24
Arg	До ЭОК	69,85 (57,87; 89,45)	68,01 (45,74; 200,39)	36,94 (30,97; 47,15)	76,88 (71,86; 129,42)	54,25 (43,16; 126,90)
	После ЭОК	70,01 (52,46; 78,50)	65,42 (55,88; 66,98)	36,22 (28,60; 47,34)	100,55 (86,56; 111,68)	59,15 (40,44; 66,30)
	<i>p</i>	0,2	0,59	0,71	0,89	0,75
Val	До ЭОК	314,85 (204,32; 380,74)	188,85 (181,26; 362,03)	173,24 (145,81; 242,92)	266,42 (246,77; 279,13)	268,12 (230,03; 373,79)
	После ЭОК	215,34* (187,93; 332,46)	195,8 (178,53; 230,98)	185,45 (137,44; 249,88)	268,15 (212,05; 281,66)	238,92 (189,33; 277,87)
	<i>p</i>	0,01	0,59	0,71	0,89	0,17
Met	До ЭОК	28,16 (24,44; 37,78)	30,62 (16,63; 34,49)	17,05 (12,29; 17,70)	27,37 (27,14; 28,27)	33,64 (26,47; 35,55)
	После ЭОК	22,86* (17,41; 28,43)	22,60 (20,28; 25,13)	14,83 (10,35; 19,30)	26,20 (24,71; 29,93)	28,86 (18,49; 39,99)
	<i>p</i>	0,02	0,28	0,71	0,68	0,24

Окончание таблицы

Аминокислота	Этап исследования	ГС-ПС	ГС-ЛПС	ПФ	УС	ГФ
Тгр	До ЭОК	31,16 (16,04; 36,53)	36,46 (27,50; 48,12)	19,75 (17,06; 21,38)	22,32 (22,05; 22,98)	26,96 (12,37; 39,65)
	После ЭОК	22,04* (10,38; 34,29)	29,22 (25,08; 29,32)	23,32 (20,01; 26,49)	20,38 (20,13; 24,62)	29,79 (17,83; 33,54)
	<i>p</i>	0,03	0,1	0,144	0,34	0,91
Ile	До ЭОК	88,62 (73,88; 126,85)	63,97 (50,57; 100,96)	39,77 (21,31; 68,08)	78,64 (74,29; 78,76)	72,18 (46,12; 126,51)
	После ЭОК	71,33* (54,83; 92,32)	59,13 (54,60; 63,34)	42,18 (17,61; 65,74)	74,06 (70,07; 83,46)	67,63 (39,64; 92,19)
	<i>p</i>	0,006	0,28	0,46	0,89	0,46
Phe	До ЭОК	73,91 (53,47; 90,20)	68,31 (54,70; 157,42)	53,04 (47,62; 74,53)	62,66 (56,19; 63,02)	127,65 (107,96; 135,14)
	После ЭОК	62,42* (44,81; 74,33)	63,86 (56,46; 80,21)	55,19 (49,37; 71,04)	58,75 (54,00; 62,41)	109,32 (68,35; 124,31)
	<i>p</i>	0,01	0,28	1	0,5	0,24
Leu	До ЭОК	198,22 (120,45; 243,37)	140,70 (114,96; 241,50)	117,36 (85,88; 150,96)	164,21 (161,17; 171,23)	148,54 (114,72; 230,28)
	После ЭОК	143,06* (95,89; 183,99)	135,63 (130,49; 141,6)	121,65 (73,08; 157,97)	162,62 (137,48; 167,99)	132,07 (110,63; 194,85)
	<i>p</i>	0,007	0,59	0,71	0,68	0,34
Lys	До ЭОК	123,51 (100,12; 177,69)	89,85 (65,79; 118,40)	119,60 (50,94; 184,22)	124,29 (91,35; 128,83)	104,28 (101,61; 158,70)
	После ЭОК	106,64* (63,22; 140,81)	72,02 (60,36; 79,61)	104,07 (53,05; 133,49)	101,99 (99,87; 103,85)	86,98 (70,82; 104,66)
	<i>p</i>	0,03	0,1	0,28	0,07	0,07

Примечание. \* – достоверность отличия показателя по сравнению с исходным в группе (критерий Вилкоксона). Thr – треонин, Arg – аргинин, Val – валин, Met – метионин, Trp – триптофан, Ile – изолейцин, Phe – фенилаланин, Leu – лейцин, Lys – лизин.

Снижение общей активности протеолитических ферментов после гемосорбции должно отражаться и на скорости деградации таких интерстициальных белков, как богатые пролином и лизином коллаген и эластин, чем также можно объяснить снижение концентрации этих аминокислот в плазме крови [18].

Наиболее вероятной причиной наметившейся тенденции к снижению уровней аминокислот в плазме крови для групп «ПФ» и «ГФ» могла быть потеря аминокислот через полупроницаемую мембрану [19], однако в этом случае необъясним тот факт, что достоверного снижения концентрации всех аминокислот не наблюдается.

**Заключение.** Согласно полученным данным, наибольшее влияние ЭОК на уровни незаменимых аминокислот в плазме крови выявлено в группе «ГС-ПС», что достоверно продемонстрировано на примере 7 незаменимых аминокислот. Однако данный факт не следует расценивать как негативный, поскольку он может быть следствием уменьшения степени сепсис-индуцированной деструкции тканей и последующего снижения высвобождения аминокислот, что является дополнительным свидетельством эффективности методики гемосорбции с использованием сорбента «Протеазосорб» у пациентов с сепсисом.

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

#### Список использованных источников

1. Lee, J. M. Clinical year in review 2014: critical care medicine / J. M. Lee, H. B. Lee // Tuberc. Respir. Dis. – 2014. – Vol. 77, N 1. – P. 6–12. <https://doi.org/10.4046/trd.2014.77.1.6>
2. Rimmelé, T. Clinical review: blood purification for sepsis / T. Rimmelé, J. A. Kellum // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, N 1. – Art. 205. <https://doi.org/10.1186/cc9411>

3. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls / G. Ankawi [et al.] // *Crit. Care*. – 2018. – Vol. 22, N 1. – Art. 262. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2181-z>
4. Michie, H. R. Metabolism of sepsis and multiple organ failure / H. R. Michie // *World J. Surg.* – 1996. – Vol. 20, N 4. – P. 460–464. <https://doi.org/10.1007/s002689900072>
5. Druml, W. Amino acid kinetics in patients with sepsis / W. Druml, G. Heinzel, G. Kleinberger // *Am. J. Clin. Nutrition*. – 2001. – Vol. 73, N 5. – P. 908–913. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.5.908>
6. Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism / G. Biolo [et al.] // *Nutrition*. – 1997. – Vol. 13, N 9. – P. 525–575. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(97\)83044-4](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(97)83044-4)
7. Amino acids inhibit kynurenic acid formation via suppression of kynurenine uptake or kynurenic acid synthesis in rat brain *in vitro* / A. Sekine [et al.] // *SpringerPlus*. – 2015. – Vol. 4, N 1. – P. 48. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0826-9>
8. Early activation of the kynurenine pathway predicts early death and long-term outcome in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest / G. Ristagno [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3, N 4. – P. 1094. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001094>
9. New prospects for antipsychotic treatment – the role of the kynurenine pathway / H. Karakuła-Juchnowicz [et al.] // *Psychiatr Pol.* – 2014. – Vol. 48, N 6. – P. 1167–1177. <https://doi.org/10.12740/pp/25520>
10. Arginine and citrulline and the immune response in sepsis / K. A. Wijnands [et al.] // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7, N 3. – P. 1426–1463. <https://doi.org/10.3390/nu7031426>
11. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, N 2. – P. 580–637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
12. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R. C. Bone [et al.] // *Chest*. – 1992. – Vol. 101, N 6. – P. 1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
13. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference / M. M. Levy [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, N 4. – P. 1250–1256. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000050454.01978.3b>
14. Биоспецифические гемосорбенты. Успехи и проблемы / В. В. Кирковский [и др.] // *Неотложная мед. помощь. Журн. им. Н. В. Склифосовского*. – 2016. – № 2. – С. 16–19.
15. Chymotrypsin: molecular and catalytic properties / W. Appel [et al.] // *Clin. Biochem.* – 1986. – Vol. 19, N 6. – P. 317–322. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(86\)80002-9](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(86)80002-9)
16. Rawlings, N. D. Families of serine peptidases / N. D. Rawlings, A. J. Barrett // *Methods Enzymol.* – 1994. – N 244. – P. 19–61. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(94\)44004-2](https://doi.org/10.1016/0076-6879(94)44004-2)
17. Bieth, J. G. Les élastases / J. G. Bieth // *J. Soc. Biol.* – 2001. – Vol. 195, N 2. – P. 173–179. <https://doi.org/10.1051/jbio/2001195020173>
18. Биохимия : учеб. для вузов / под ред. Е. С. Северина. – М. : ГЭОТАР-медиа, 2003. – 779 с.
19. Amino acid loss and nitrogen balance in critically ill children with acute renal failure: a prospective comparison between classic hemofiltration and hemofiltration with dialysis / N. J. Maxvold [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, N 4. – P. 1161–1165. <https://doi.org/10.1097/00003246-200004000-00041>

## References

1. Lee J. M., Lee H. B. Clinical year in review 2014: critical care medicine. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2014, vol. 77, no. 1, pp. 6–12. <https://doi.org/10.4046/trd.2014.77.1.6>
2. Rimmelé T., Kellum J. A. Clinical review: blood purification for sepsis. *Critical Care*, 2011, vol. 15, no. 1, art. 205. <https://doi.org/10.1186/cc9411>
3. Ankawi G., Neri M., Zhang J., Breglia A., Ricci Z., Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Critical Care*, 2018, vol. 22, no. 1, art. 262. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2181-z>
4. Michie H. R. Metabolism of sepsis and multiple organ failure. *World Journal of Surgery*, 1996, vol. 20, no. 4, pp. 460–464. <https://doi.org/10.1007/s002689900072>
5. Druml W., Heinzel G., Kleinberger G. Amino acid kinetics in patients with sepsis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2001, vol. 73, no. 5, pp. 908–913. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.5.908>
6. Biolo G., Toigo G., Ciochi B., Situlin R., Iscra F., Gullo A., Guarnieri G. Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition*, 1997, vol. 13, no. 9, pp. 525–575. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(97\)83044-4](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(97)83044-4)
7. Sekine A., Okamoto M., Kanatani Y., Sano M., Shibata K., Fukuwatari T. Amino acids inhibit kynurenic acid formation via suppression of kynurenine uptake or kynurenic acid synthesis in rat brain *in vitro*. *SpringerPlus*, 2015, vol. 4, p. 48. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0826-9>
8. Ristagno G., Latini R., Vaahersalo J., Masson S., Kurola J., Varpula T. [et al.]. Early activation of the kynurenine pathway predicts early death and long-term outcome in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of the American Heart Association*, 2014, vol. 3, no. 4. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001094>
9. Karakuła-Juchnowicz H., Flis M., Szymona K., Kuczyńska M., Stelmach E., Kowal-Popczak A. New prospects for antipsychotic treatment – the role of the kynurenine pathway. *Psychiatria Polska*, 2014, vol. 48, no. 6, pp. 1167–1177. <https://doi.org/10.12740/pp/25520>
10. Wijnands K. A., Castermans T. M., Hommen M. P., Meesters D. M., Poeze M. Arginine and citrulline and the immune response in sepsis. *Nutrients*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 1426–1463. <https://doi.org/10.3390/nu7031426>

11. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S. M. [et al.]. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*, 2013, vol. 41, no. 2, pp. 580–637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
12. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., Fein A. M., Knaus W. A., Schein R. M., Sibbald W. J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 1992, vol. 101, no. 6, pp. 1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
13. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S. M., Vincent J. L., Ramsay G. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Critical Care Medicine*, 2003, vol. 31, no. 4, pp. 1250–1256. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000050454.01978.3b>
14. Kirkovskii V. V., Kolesnikova I. G., Lobacheva G. A., Sedelkina E. L. Biospecific sorbents: successes and problems. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'.* *Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo* [Emergency medical care. Journal named after N. V. Sklifosovsky], 2016, no. 2, pp. 16–19 (in Russian).
15. Appel W. Chymotrypsin: molecular and catalytic properties. *Clinical Biochemistry*, 1986, vol. 19, no. 6, pp. 317–322. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(86\)80002-9](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(86)80002-9)
16. Rawlings N. D., Barrett A. J. Families of serine peptidases. *Methods in Enzymology*, 1994, vol. 244, pp. 19–61. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(94\)44004-2](https://doi.org/10.1016/0076-6879(94)44004-2)
17. Bieth J. G. Les élastases. *Journal de la Société de Biologie*, 2001, vol. 195, no. 2, pp. 173–179. <https://doi.org/10.1051/jbio/2001195020173>
18. Severin E. S. (ed.). *Biochemistry*. Moscow, GEOTAR-media Publ., 2003. 779 p. (in Russian).
19. Maxvold N. J., Smoyer W. E., Custer J. R., Bunchman T. E. Amino acid loss and nitrogen balance in critically ill children with acute renal failure: a prospective comparison between classic hemofiltration and hemofiltration with dialysis. *Critical Care Medicine*, 2000, vol. 28, no. 4, pp. 1161–1165. <https://doi.org/10.1097/00003246-200004000-00041>

### Информация об авторах

*Якубцевич Руслан Эдуардович* – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: [jackruslan@tut.by](mailto:jackruslan@tut.by), <https://orcid.org/0000-0002-8699-8216>

*Белявский Николай Викторович* – врач анестезиолог-реаниматолог. Гродненская областная клиническая больница (г. Гродно, Бульвар Ленинского комсомола, 52, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: [neurogames@gmail.com](mailto:neurogames@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-0452-8876>

*Глазев Антон Анатольевич* – канд. биол. наук, зам. проректора по научной работе. Гродненский государственный университет им. Янки Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: [anton.glazev@rambler.ru](mailto:anton.glazev@rambler.ru)

*Клиса Сергей Дмитриевич* – мл. науч. сотрудник. Гродненский государственный университет им. Янки Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: [siarogyk@mail.ru](mailto:siarogyk@mail.ru)

### Information about the authors

*Ruslan E. Yakubtsevich* – D. Sc. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: [jackruslan@tut.by](mailto:jackruslan@tut.by), <https://orcid.org/0000-0002-8699-8216>

*Nickolay V. Belyavsky* – anesthesiologist-reanimatologist. Grodno Regional Clinical Hospital (Leninsky Komсомol Boulevard, 52, 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: [neurogames@gmail.com](mailto:neurogames@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-0452-8876>

*Anton A. Glazev* – Ph. D. (Biol.), Deputy Vice-Rector for Research. Yanka Kupala State University of Grodno (22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: [anton.glazev@rambler.ru](mailto:anton.glazev@rambler.ru)

*Sergey D. Klisa* – Junior researcher. Yanka Kupala State University of Grodno (22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: [siarogyk@mail.ru](mailto:siarogyk@mail.ru)