

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 547.262.099:612.398

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-3-337-345>

Поступила в редакцию 10.06.2020

Received 10.06.2020

Ю. Е. Разводовский¹, В. Ю. Смирнов², И. Н. Семененя¹

¹Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,

Гродно, Республика Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Аннотация. Исследовано влияние двух комплексных аминокислотных композиций на основе аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ), таурина и триптофана на фонд свободных аминокислот печени крыс при субхронической алкогольной интоксикации (СХАИ). Установлено, что СХАИ вызывает дисбаланс в фонде свободных аминокислот печени, проявляющийся снижением уровней треонина, лизина, оксипролина, аргинина, β-аланина, а также обеднением пула незаменимых аминокислот. Внутривенное введение композиции АРУЦ и таурина нормализует соотношение заменимых и незаменимых, а также гликогенных и кетогенных аминокислот, активизирует реакции утилизации азота, повышает индекс Фишера. Эффекты композиции АРУЦ, таурина и триптофана в отношении фонда аминокислот печени в целом схожи с эффектами аминокислотной композиции, не содержащей триптофана.

Ключевые слова: субхроническая алкогольная интоксикация, аминокислоты, печень

Для цитирования: Разводовский, Ю. Е. Влияние аминокислотных препаратов на аминокислотный состав печени у крыс при субхронической алкогольной интоксикации / Ю. Е. Разводовский, В. Ю. Смирнов, И. Н. Семененя // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 337–345. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-3-337-345>

Yury E. Razvodovsky¹, Vitaly Yu. Smirnov², Igor N. Semeneya¹

¹Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus,

Grodno, Republic of Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

EFFECTS OF AMINO ACID PREPARATIONS ON THE AMINO ACID COMPOSITION OF THE LIVER OF RATS UNDER SUBCHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

Abstract. The effects of complex compositions, containing branched-chain amino acids (BCAA), taurine and tryptophan, on the pool of free amino acids in the liver of rats were studied under the conditions of subchronic alcohol intoxication (SHAI). It was established that SHAI led to the decreased levels of treonine, lysine, oxypoline, arginine, β-alanine, as well as the depletion of the pool of irreplaceable amino acids in the liver of rats. Administration of the composition of BCAA and taurine was found to normalize the ratio of replaceable irreplaceable amino acids, the ratio of glycogenic and ketogenic amino acids, to activate the reaction of nitrogen utilization, and to increase Fisher's index. The effects of the composition, containing BCAA, taurine and tryptophan, were similar to those of amino acid composition that did not contain tryptophan.

Keywords: subchronic alcohol intoxication, amino acids, liver

For citation: Razvodovsky Yu. E., Smirnov V. Yu., Semeneya I. N. Effects of amino acid preparations on the amino acid composition of the liver of rats under subchronic alcohol intoxication. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 337–345 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-3-337-345>

Введение. Печень играет ключевую роль в обеспечении аминокислотного гомеостаза в организме, поскольку в ней происходят процессы транс- и дезаминирования аминокислот, а также синтез белков [1]. Печень является основной мишенью токсических эффектов алкоголя [2]. Одним из ключевых факторов развития алкогольного поражения печени является белковая недостаточность, обычно сопутствующая длительной алкогольной интоксикации [3]. В эксперименте было показано, что алкогольная интоксикация в течение 1,5 мес. приводит к обеднению амино-

кислотного фонда печени и увеличению уровней заменимых аминокислот, а также к снижению соотношения аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ)/ароматические аминокислоты (ААК) [4].

К настоящему времени накоплены данные об эффективности использования аминокислот и их композиций в качестве средств метаболической коррекции последствий хронической алкогольной интоксикации [5–8]. Представляется целесообразным использование аминокислотных смесей, предназначенных для устранения метаболического дисбаланса при определенной патологии, т. е. аминокислот направленного действия. В частности, для парентерального введения пациентам с печеночной недостаточностью разработаны специальные смеси на основе АРУЦ [9, 10].

Учитывая имеющиеся сведения относительно успешного использования АРУЦ таурина и триптофана в качестве средств метаболической терапии целого ряда патологических состояний [11–15], актуальной задачей является изучение возможности использования композиций на основе этих аминокислот с целью коррекции нарушений фонда аминокислот печени при различных режимах экспериментальной алкоголизации.

Цель исследования – изучение влияния двух комплексных аминокислотных препаратов на основе аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, таурина и триптофана на фонд свободных аминокислот печени при субхронической алкогольной интоксикации.

Материалы и методы исследования. Субхроническую алкогольную интоксикацию (СХАИ) моделировали в экспериментах на 26 белых беспородных крысах-самцах массой 160–180 г. Раствор этанола (25 % об.) вводили внутривентриально равными объемами (14 мл/кг) 2 раза в сутки на протяжении 28 сут. Композицию, состоящую из лейцина, валина, изолейцина и таурина в массовых соотношениях 1:0,25:0,25:0,5, вводили внутривентриально в виде водного раствора через 30 мин после каждого введения этанола на протяжении последних 10 дней алкоголизации. Аналогичным образом вводили композицию из лейцина, валина, изолейцина, таурина и триптофана в массовых соотношениях 1:0,25:0,25:0,5:0,4. Суммарная суточная доза аминокислотных композиций составляла 0,5 и 0,6 г/кг соответственно, этанола – 7 г/кг массы животного. Контрольные животные получали воду внутривентриально в эквивалентных количествах.

Ткань печени гомогенизировали в 0,2 М хлорной кислоте с норлейцином (0,25 мМ) в соотношении 1:10 по массе в качестве внутреннего стандарта. Полученные гомогенаты центрифугировали при 2000 g в течение 15 мин при температуре 5 °С, после чего экстракты отделяли от белкового осадка.

Спектр определяемых соединений включал протеиногенные аминокислоты, орнитин, цитруллин, а также ряд родственных соединений (таурин, α -аминобутират и этаноламин). Анализ аминокислот и их дериватов осуществляли на хроматографе Agilent 1100, используя метод обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере [16].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы StatSoft Statistica 10.0. Применяли методы описательной статистики, сравнение групповых средних производили с помощью параметрического дисперсионного анализа после проверки на корректность его применения. В случае нарушения условий его применимости использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. На графиках значения представлены в виде медианы и интерквартильного интервала. Для определения аминокислотного дисбаланса использовали методы линейного дискриминантного анализа.

Результаты и их обсуждение. В печени крыс СХАИ вызвала снижение концентраций треонина, лизина, оксипролина, аргинина и β -аланина (рис. 1, 2), а также содержания незаменимых аминокислот в суммарном пуле свободных аминокислот печени (рис. 3). Пул свободных аминокислот печени формируется за счет гидролиза эндогенных и экзогенных белков [9], поэтому вполне закономерно, что потребление этанола как изокалорийного заменителя пищи вызывает снижение поступления белка в организм и, как следствие, обеднение пула незаменимых аминокислот.

Накапливающийся при введении этанола ацетальдегид тормозит треонинальдолазную реакцию образования глицина, поэтому наблюдаемое снижение уровня треонина может свидетель-

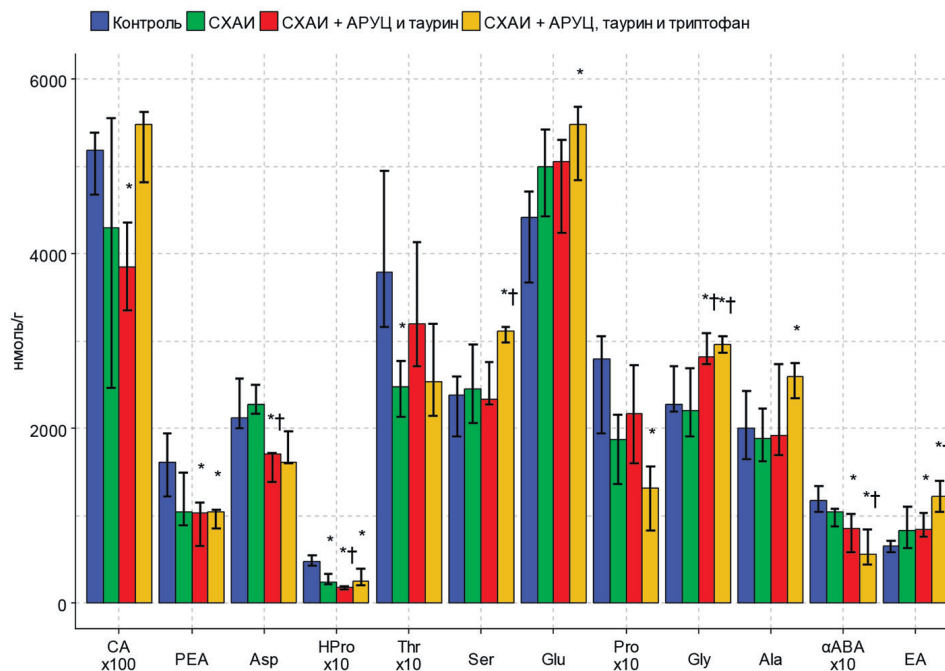


Рис. 1. Содержание свободных аминокислот и их производных в печени крыс после внутрижелудочного введения композиции АРУЦ и таурина, а также композиции АРУЦ, таурина и триптофана на фоне субхронической алкогольной интоксикации. Здесь и на рис. 2 представлены только показатели, уровни которых менялись. Достоверность различий ($p < 0,05$) здесь и на рис. 2, 3 при сравнении с группами: * – контроль; † – СХАИ

Fig. 1. Concentration of free amino acids and their derivatives in the liver of rats after intragastrical injection of composition of BAA and taurine, as well as composition of BAA, taurine and tryptophane under the condition of subchronic alcohol intoxication. Here and in Fig. 2 shows only indicators whose levels have changed. The significance of the differences ($p < 0.05$) here and in Fig. 2, 3 when compared with groups: * – control; † – SHAI

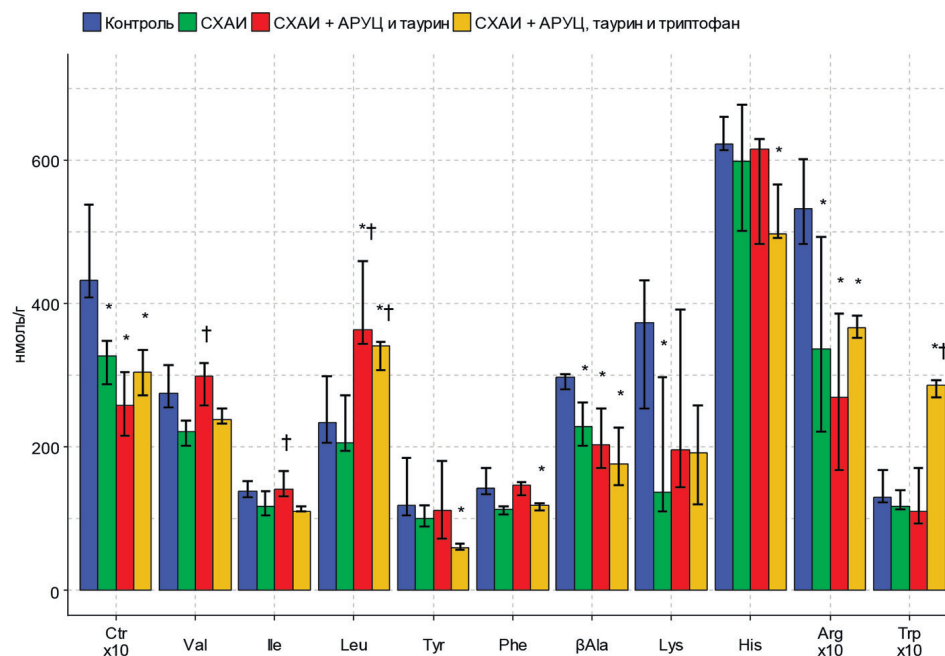


Рис. 2. Содержание свободных аминокислот и их производных в печени крыс после внутрижелудочного введения композиции АРУЦ и таурина, а также композиции АРУЦ, таурина и триптофана на фоне субхронической алкогольной интоксикации

Fig. 2. Concentration of free amino acids and their derivatives in the liver of rats after intragastrical injection of the BAA and taurine composition as well as of the BAA, taurine and tryptophan composition under the subchronic alcohol intoxication condition

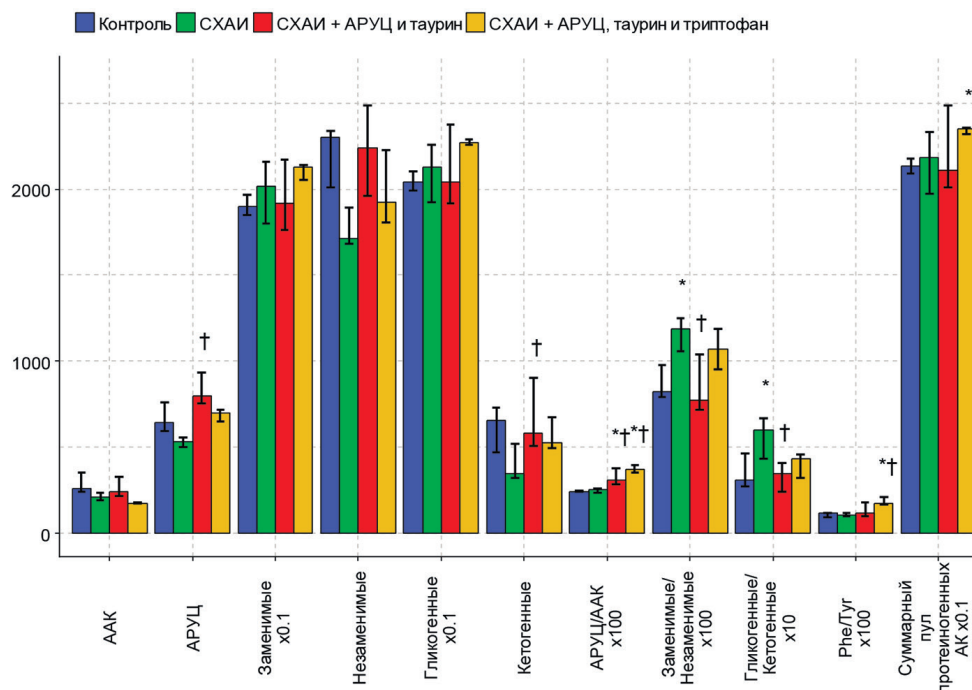


Рис. 3. Влияние внутрижелудочного введения композиций на основе АРУЦ, таурина и триптофана на фоне субхронической алкогольной интоксикации на интегральные показатели фонда свободных аминокислот (нмоль/г) плазмы крови крыс, а также их соотношения

Fig. 3. Effects of intragastric injection of the BAA and taurine composition, as well as of the BAA, taurine and tryptophan composition under the subchronic alcohol intoxication condition on the integral indices of the pool of amino acids (nmol/g) and their ratios

ствовать об активации альтернативных путей его деградации (вероятнее всего, дегидратазного пути до α -кетомасляной кислоты или декарбоксилирования).

Анализ корреляционных связей между уровнями определяемых аминокислот позволяет предположить возникновение нарушений их метаболизма в печени при СХАИ. Положительная корреляция между уровнями глицина и серина может указывать на повышение активности взаимопревращений серина и глицина (табл. 1). Снижение уровня лизина, наблюдаемое в аналогичных условиях в плазме [8], можно объяснить связыванием образующегося из экзогенного этанола ацетальдегида с аминогруппами лизина. Положительная корреляция между уровнем серина, с одной стороны, и уровнями продуктов цистина, таурина и цистеата – с другой говорит об ускорении катаболизма серосодержащих аминокислот при СХАИ (табл. 1).

Обращает на себя внимание нарушение при СХАИ сопряженности изменений уровня лейцина и концентраций ААК (табл. 1). Скорее всего, действие алкоголизации на уровень лейцина в печени опосредовано через влияние на метаболизм последнего, а не на общие для АРУЦ и ААК транспортные системы. Участие АРУЦ в элиминации аммиака также не должно влиять в этой ситуации на их уровень вследствие отсутствия зависимости между их уровнями и содержанием глутамата и глутамина.

Введение на фоне субхронической алкоголизации композиции АРУЦ и таурина предотвращало снижение уровня лизина в печени (рис. 2). В то же время увеличивались концентрации глицина, лейцина и этаноламина, а также снижались уровни аспартата, цитрулина, фосфоэтанолламина и α -аминомасляной кислоты. Наблюдалось также повышение уровней валина и изолейцина по сравнению с таковыми у животных, не получавших аминокислотную композицию на фоне СХАИ (рис. 1, 2).

Анализируя корреляционные зависимости между уровнями свободных аминокислот печени, можно выделить группу соединений, положительные корреляции между которыми сохраняются как при СХАИ, так и при введении на фоне алкоголизации комплекса АРУЦ и таурина. Это ААК (тирозин и фенилаланин), метионин и АРУЦ (за исключением лейцина). Можно предполо-

жить, что метаболизм этих соединений при СХАИ, а также при введении на ее фоне исследуемой композиции не претерпевает существенных изменений, несмотря на то что уровни некоторых из них изменялись. Следует отметить также нормализацию корреляционных коэффициентов этих соединений с орнитином. Как известно, степень коррелированности уровней свободных аминокислот и орнитина позволяет оценить участие этих аминокислот в цикле мочевинообразования [6]. С этих позиций можно предположить нормализующее действие композиции на процессы обезвреживания аммиака (несмотря на снижение уровней цитруллина и аргинина).

Таблица 1. Коэффициенты корреляции между уровнями АРУЦ, ААК, ССА, глицина, серина и орнитина в печени крыс

Table 1. Coefficients of correlation between the BCAA, AAA, SCA, glycine, serine and ornithine levels in the liver of rats

Показатель	Контроль	СХАИ	СХАИ + АРУЦ и таурин	СХАИ + АРУЦ, таурин и триптофан
Gly-Ser	-0,044	0,783*	-0,081	-0,181
Met-Ser	-0,858*	-0,879*	0,600	0,14
Cys-Ser	-0,486	0,691	0,221	0,906*
CA-Ser	0,498	0,919*	0,190	-0,414
Tau-Ser	-0,408	0,926*	0,297	0,969*
Tau-Cys	0,991*	0,881*	0,962*	0,91*
Tau-CA	0,287	0,929*	0,584	-0,434
Met-CA	-0,929*	-0,837*	-0,548	0,826
Met-Val	0,886*	0,629	0,859*	0,128
Met-Tau	0,272	-0,708	-0,306	0,053
Met-Cys	0,373	-0,428	-0,278	0,458
Ile-Met	0,946*	0,892*	0,976*	0,959*
Ile-Val	0,934*	0,944*	0,959*	0,737
Leu-Met	0,972*	0,832*	0,858*	0,549
Leu-Val	0,889*	0,896*	0,983*	0,747
Leu-Ile	0,973*	0,956*	0,929*	0,92*
Tyr-Met	0,938*	0,857*	0,918*	0,981*
Tyr-Val	0,859*	0,917*	0,846*	0,292
Tyr-Ile	0,983*	0,832*	0,969*	0,973*
Tyr-Leu	0,945*	-0,032	0,457	-0,034
Phe-Val	0,968*	0,984*	0,996*	0,804
Phe-Met	0,88*	0,740	0,825*	0,608
Phe-Ile	0,925*	0,916*	0,910*	0,792
Phe-Leu	0,821*	0,001	0,664	0,149
Phe-Tyr	0,941*	0,915*	0,818*	0,688
Orn-Val	0,792*	0,493	0,846*	-0,351
Orn-Met	0,921*	0,031	0,911*	-0,048
Orn-Ile	0,881*	0,589	0,929*	-0,143
Orn-Leu	0,935*	0,345	0,886*	-0,452
Orn-Tyr	0,95*	0,332	0,956*	-0,173
Orn-Phe	0,823*	0,525	0,878*	-0,150

Примечание. * – достоверные ($p < 0,05$) значения r .

Повышение уровней АРУЦ в печени (в первую очередь лейцина) может быть результатом транспорта в гепатоциты входящих в состав препарата аминокислот и сохранением повышенного их уровня через час после последнего введения (рис. 2, 3). Ослабление отрицательных (метионин-цистеат и метионин-серин) и положительных (таурин-серин и таурин-цистеат) корреляций (табл. 1) может объясняться торможением путей деградации метионина и цистеина (как известно, серин является основным источником углеродного скелета последнего).

Повышение уровня глицина, скорее всего, является следствием снижения его использования в синтезе парных желчных кислот (рис. 1). Очень вероятно также, учитывая повышенный уровень серина, усиление наработки глицина в ходе оксиметилтрансферазной реакции. Снижение уровня фосфоэтаноламина (рис. 1) может свидетельствовать о мембранстабилизирующем действии композиции АРУЦ и таурина на фоне СХАИ, а снижение уровня α -аминомасляной кислоты и повышение индекса Фишера (соотношение концентраций АРУЦ к ААК) в печени (рис. 1, 3) – о потенциальном гепатопротекторном действии препарата [6].

Введение композиции АРУЦ и таурина нормализует соотношение заменимых и незаменимых аминокислот (рис. 3) в печени. Так как большинство кетогенных аминокислот являются незаменимыми, то закономерным является рост соотношения гликогенных и кетогенных аминокислот в печени при СХАИ и нормализация этого соотношения под действием композиции АРУЦ и таурина.

При внутривенном введении на фоне СХАИ аминокислотной композиции, содержащей АРУЦ, таурин и триптофан, в фонде свободных аминокислот печени отмечалась нормализация концентраций треонина и лизина, снижение уровней фосфоэтаноламина, тирозина, β -аланина, гистидина, повышение содержания глутамата, серина, глицина, аланина, лейцина, этаноламина, триптофана (рис. 1, 2). Кроме того, введение данной аминокислотной композиции сопровождалось нормализацией соотношения заменимых и незаменимых аминокислот, а также повышением соотношения АРУЦ/ААК (рис. 3). Повышение уровней АРУЦ и триптофана в печени может быть результатом транспорта в гепатоциты входящих в состав композиции аминокислот. Введение композиции АРУЦ, таурина и триптофана вызвало нарушение большинства корреляций как внутри пулов АРУЦ и ААК, так и между этими пулами (табл. 1). Исчезновение положительной корреляции тирозин–фенилаланин позволяет предположить торможение синтеза тирозина, что объясняет снижение его уровня в печени (рис. 2).

Для общей характеристики изменений пула свободных аминокислот в печени при СХАИ и введении исследуемых композиций был применен линейный дискриминантный анализ уровней аминокислот и их производных. Применение прямой пошаговой процедуры позволило установить показатели, которые можно считать наиболее значимыми (т. е. вносящими наибольший вклад в общую вариацию). Согласно значению критерия Фишера, это были уровни лейцина, фенилаланина, триптофана, глицина и α -аминобутирата (табл. 2).

Таблица 2. Результаты анализа дискриминантных функций

Table 2. Analysis results of the discriminant functions

Показатель	Лямбда Уилкса	Частная лямбда Уилкса	χ^2	$F_{\text{искл}}(3,17)$	p	Коэффициент детерминации
Leu	0,061	0,122	54,5	40,8	0,000	0,906
Phe	0,037	0,198	64,0	22,9	0,000	0,904
Trp	0,029	0,251	68,6	16,9	0,000	0,633
Gly	0,020	0,369	76,1	9,68	0,000	0,543
α ABA	0,012	0,579	84,9	4,12	0,022	0,407

Следует отметить отсутствие среди наиболее значимых показателей таурина – одного из основных компонентов исследуемых композиций. Вероятно, это объясняется наличием механизма поддержания его уровня за счет ускорения синтеза таурохолатов, что согласуется с увеличением концентрации глицина после введения композиций как следствие снижения участия глицина в синтезе парных желчных кислот. Соответственно, уровень таурина к моменту регистрации успел вернуться к контрольным значениям, что подтверждается отсутствием значимых сдвигов его концентрации между группами.

Проведен канонический анализ, в ходе которого получена проекция данных экспериментальных групп на плоскость двух главных компонент (рис. 4). Как следует из представленных данных, эффекты аминокислотных композиций в отношении фонда аминокислот печени более выражены, чем эффекты СХАИ.

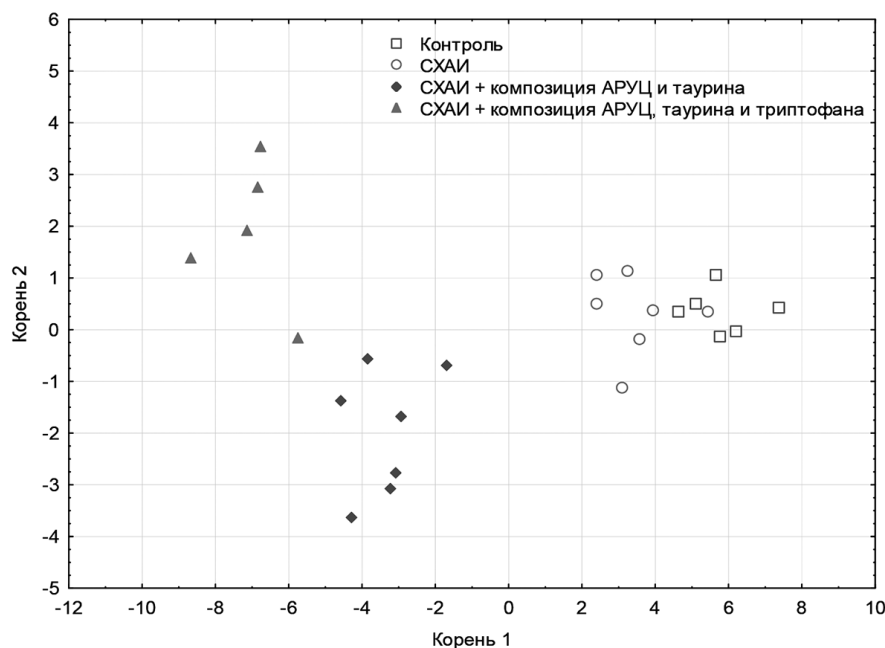


Рис. 4. Проекция экспериментальных групп на плоскость двух главных компонент и векторов стандартизованных канонических переменных

Fig. 4. Projection of the experimental group onto the plane of two main components and the vectors of standardized canonical variables

Выводы

1. Субхроническая интоксикация алкоголем вызывает дисбаланс в фонде свободных аминокислот печени, проявляющийся снижением уровней треонина, лизина, оксипролина, аргинина, β -аланина, а также обеднением пула незаменимых аминокислот.

2. Внутривенное введение композиции АРУЦ и таурина нормализует соотношение заменимых и незаменимых аминокислот, соотношение гликогенных и кетогенных аминокислот, активизирует реакции утилизации азота, повышает индекс Фишера.

3. Эффекты композиции, состоящей из АРУЦ, таурина и триптофана, в отношении фонда аминокислот печени в целом схожи с эффектами аминокислотной композиции, не содержащей триптофана. Вместе с тем данная аминокислотная композиция вызывает более существенные сдвиги в фонде аминокислот печени, включая повышение уровня триптофана.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

- Lieber, C. S. Hepatic, metabolic, and nutritional disorders of alcoholism: from pathogenesis to therapy / C. S. Lieber // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2000. – Vol. 37, N 6. – P. 551–584. <https://doi.org/10.1080/10408360091174312>
- Alcoholic liver disease / I. Bouneva [et al.] // *Hospital Physician.* – 2003. – Vol. 57, N 3. – P. 31–38.
- Halsted, C. H. Nutrition and alcoholic liver disease / C. H. Halsted // *Semin. Liver Dis.* – 2004. – Vol. 24, N 3. – P. 289–304. <https://doi.org/10.1055/s-2004-832941>
- Шейбак, В. М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации / В. М. Шейбак. – Гродно : Гр. гос. мед. ин-т, 1998. – 152 с.
- Метаболическая терапия при алкоголизме / В. В. Лелевич [и др.] // *Мед. новости.* – 2001. – № 2. – С. 12–16.
- Островский, Ю. М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю. М. Островский, С. Ю. Островский. – Минск : Наука и техника, 1995. – 278 с.
- Гепатопротективные эффекты аминокислот при алкогольном поражении печени / Ю. Е. Разводковский [и др.] // *Актуальные вопросы гепатологии: экспериментальная гепатология, терапевтическая гепатология, хирургическая гепатология : 4-й симп. гепатологов Беларуси, Гродно 27–28 сент. 2000 г. : тез. докл. / редкол. : В. М. Цыркунов (отв. ред.) [и др.] ; под ред. В. М. Цыркунова.* – Гродно, 2000. – С. 54.
- 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.

9. Нефёдов, Л. И. Аминокислоты и их производные в патогенезе и лечении поражений печени / Л. И. Нефёдов, Н. Д. Маслакова, В. М. Цыркунов // *Вест. Акад. наук Беларуси. Сер. біял. навук.* – 1997. – № 2. – С. 39–48.
10. Charlton, M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease / M. Charlton // *J. Nutrition.* – 2006. – Vol. 136, N 1. – P. 295S–298S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.295s>
11. Разводовский, Ю. Е. Влияние L-триптофана на фонд центральных нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // *Нейрохимия.* – 2004. – Т. 21, № 1. – С. 44–51.
12. Разводовский, Ю. Е. Влияние таурина на содержание в ЦНС нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // *Эксперим. и клин. фармакология.* – 2007. – Т. 70, № 5. – С. 38–43.
13. Branched-chain amino acid enriched-diet given simultaneously with ethanol partially prevents morphological and biochemical changes in the liver / R. Farbiszewski [et al.] // *Patol. Pol.* – 1990. – Vol. 41, N 4. – P. 183–186.
14. Chesney, R. W. Taurine: its biological role and clinical implications / R. W. Chesney // *Adv. Paediatr.* – 1985. – Vol. 32. – P. 1–42.
15. Effect of taurine on alcoholic liver disease in rats / G. Wu [et al.] // *Amino Acids.* – 2009. – Vol. 36, N 3. – P. 457–464. <https://doi.org/10.1007/s00726-008-0101-2>
16. Современные проблемы биохимии. Методы исследований / Е. В. Барковский [и др.] – Минск : Вышэйш. школа, 2013. – 490 с.

References

1. Lieber C. S. Hepatic, metabolic, and nutritional disorders of alcoholism: from pathogenesis to therapy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2000, vol. 37, no. 6, pp. 551–584. <https://doi.org/10.1080/10408360091174312>
2. Bouneva I., Abou-Assi S., Heuman D. M., Mihas A. A. Alcoholic liver disease. *Hospital Physician*, 2003, vol. 57, no. 3, pp. 31–38.
3. Halsted C. H. Nutrition and alcoholic liver disease. *Seminars in Liver Disease*, 2004, vol. 24, no. 3, pp. 289–304. <https://doi.org/10.1055/s-2004-832941>
4. Sheibak V. M. *Exchange of free amino acids and coenzyme A under alcohol intoxication.* Grodno, Grodno State Medical Institute, 1998. 152 p. (in Russian).
5. Lelevich V. V., Sheibak V. M., Maksimchuk V. P., Kozlovskii A. V., Chirkin A. A. Metabolic therapy of alcoholism. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2001, no. 2, pp. 12–16 (in Russian).
6. Ostrovskii Yu. M., Ostrovskii S. Yu. *Amino acids in the pathogenesis, diagnostic and treatment of alcoholism.* Minsk, Nauka i tekhnika Publ., 1995. 278 p. (in Russian).
7. Razvodovskii Yu. E., Doroshenko E. M., Prokopchik N. I., Smirnov V. Yu., Ostrovskii S. Yu. Hepatoprotective effects of aminoles under alcohol damage of the liver. *Aktual'nye voprosy gepatologii: eksperimental'naya gepatologiya, terapevticheskaya gepatologiya, khirurgicheskaya gepatologiya: 4-i simpozium gepatologov Belarusi, Grodno 27–28 sentyabrya 2000 goda: tezisy dokladov* [Current issues of hepatology: experimental hepatology, therapeutic hepatology, surgical hepatology: 4th International symposium of belarusian hepatologists, Grodno, September 27–28, 2000]. Grodno, 2000, p. 54 (in Russian).
8. Smirnov V. Yu., Razvodovskii Yu. E., Doroshenko E. M., Ostrovskii 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 biokhimicheskii zhurnal* [Ukrainian biochemical journal], 2003, vol. 75, no. 4, pp. 101–107 (in Russian).
9. Nefedov L. I., Maslakova N. D., Tsyrukunov V. M. Amino acids and their derivatives in the pathogenesis and treatment of liver damages. *Vesti Akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 1997, no. 2, pp. 39–48 (in Russian).
10. Charlton, M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *Journal of Nutrition*, 2006, vol. 136, no. 1, pp. 295S–298S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.295s>
11. Razvodovskii Yu. E., Doroshenko E. M. The effects of L-tryptophan on the pool of central neuroactive compounds under alcohol withdrawal syndrome. *Neirokhimiya* [Neurochemistry], 2004, vol. 21, no. 1, pp. 44–51 (in Russian).
12. Razvodovskii Yu. E., Doroshenko E. M. The effect of taurine on the concentration of the central neuroactive compounds under alcohol withdrawal syndrome. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology], 2007, vol. 70, no. 5, pp. 38–43 (in Russian).
13. Farbiszewski R., Chyczewski L., Hołownia A., Pawłowska D., Chwiećko M. Branched-chain amino acid enriched-diet given simultaneously with ethanol partially prevents morphological and biochemical changes in the liver. *Patologia Polska*, 1990, vol. 41, no. 4, pp. 183–186.
14. Chesney R. W. Taurine: its biological role and clinical implications. *Advances in Paediatrics*, 1985, vol. 32, pp. 1–42.
15. Wu G., Yang J., Sun C., Luan X., Shi J., Hu J. Effect of taurine on alcoholic liver disease in rats. *Amino Acids*, 2009, vol. 36, no. 3, pp. 457–464. <https://doi.org/10.1007/s00726-008-0101-2>
16. Barkovskii E. V., Bokut' S. B., Borodinskii A. N., Buko V. U., Valentyukevich O. I., Gritsuk A. I. [et al.]. *Contemporary problems of biochemistry. Methods of investigation.* Minsk, Vysheishaya shkola Publ., 2013. 490 p. (in Russian).

Информация об авторах

Разводовский Юрий Евгеньевич – заведующий отделом. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (ул. Горького, 50, 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

Семененя Игорь Николаевич – д-р мед. наук, профессор, директор. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (ул. Горького, 50, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: insemenenya@yandex.by

Information about the authors

Yury E. Razvodovsky – Head of the Department. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, 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

Igor N. Semenenya – D. Sc. (Med.), Professor, Director. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: insemenenya@yandex.by