

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.441.577.112

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.1

**ЭФФЕКТЫ СОВМЕШНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ L-АРГИНИНА И ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА СПЕКТР АМИНОКИСЛОТ И БИОГЕННЫХ АМИНОВ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА****© Разводовский Ю.Е.<sup>1</sup>, Смирнов В.Ю.<sup>2</sup>, Дорошенко Е.М.<sup>2</sup>, Переверзев В.А.<sup>3</sup>, Максимович Н.Е.<sup>2</sup>, Семененя И.Н.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50<sup>2</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80<sup>3</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*Резюме*

**Цель.** Характеристика изменений пула аминокислот и биогенных аминов в коре больших полушарий крыс при субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ) на фоне совместного использования L-аргинина и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК).

**Методика.** Эксперимент выполнен на 18 белых беспородных крысах-самках. СИГМ моделировали у 12 крыс путём перевязки обеих общих сонных артерий в течение одного часа. Препарат омега-3 ПНЖК «Омегамед» (в дозе 5 г/кг массы тела) вводили внутривенно в течение недели, предшествующей моделированию СИГМ. L-аргинин (в дозе 100 мг/кг массы тела) вводили внутривенно непосредственно перед перевязкой общих сонных артерий. Содержание аминокислот и их производных в хлорнокислых гомогенатах тканей определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

**Результаты.** Субтотальная ишемия головного мозга вызвала нарушения в пуле свободных аминокислот и их производных коры головного мозга: отмечалось повышение содержания аспартата, β-аланина и α-аминомасляной кислоты (α-АВА), а также снижение уровней глутамата, аспарагина, треонина, тирозина и α-аминоадипината (α-ААА). Введение омега-3 ПНЖК и L-аргинина нормализовало ряд нарушений в коре головного мозга, в том числе нарушение уровней аспарагина, αААА, треонина, αАВА, метионина и 5-НТТ.

**Заключение.** Субтотальная ишемия головного мозга индуцирует дисбаланс в пуле свободных аминокислот и их производных коры головного мозга. Совместное введение L-аргинина и омега-3 ПНЖК нормализует уровень некоторых аминокислот, а также интегральных показателей, таких как суммарное содержание незаменимых аминокислот, нейрoактивных аминокислот, суммарного пула аминокислот.

**Ключевые слова:** аминокислоты, биогенные амины, кора больших полушарий, субтотальная ишемия головного мозга, L-аргинин, омега-3 ПНЖК

EFFECT OF COMBINED ADMINISTRATION OF L-ARGININE AND OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON THE SPECTRUM OF FREE AMINO ACIDS AND BIOGEN AMINES IN THE CORTEX OF LARGE HEMISPHERES OF RATS UNDERGOING SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA

Razvodovsky Yu.E.<sup>1</sup>, Smirnov V.Yu.<sup>2</sup>, Doroshenko E.M.<sup>2</sup>, Pereverzev V.A.<sup>3</sup>, Maksimovich N.E.<sup>2</sup>, Semeneya I.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of biochemistry of biologically active substances Academy of science of Belarus 230009, Republic of Belarus, Grodno, St. Boulevard of Lenin's komsomol,50

<sup>2</sup>Grodno State Medical University . 230009, Republic of Belarus, Grodno, St. Gorky, 80

<sup>3</sup>Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus

### Abstract

**Objective.** The aim of this study was to estimate the changes in the pool of free amino acids and their derivatives in the cortex of large hemispheres of rats undergoing subtotal cerebral ischemia (SCI) and treated with L-arginine and omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 PUFA).

**Methods.** The experiment was held on 18 rats: 12 animals underwent bilateral filament occlusion of arteries carotid, in 6 cases L-arginine and omega-3 PUFAs were administered. The analyses of free amino acids and their derivatives levels in the blood plasma extracts were carried out by reversed-phase HPLC.

**Results.** Subtotal cerebral ischemia caused disturbances in the pool of free amino acids and their derivatives of the cerebral cortex: there was an increase in the content of aspartate, alanine and aminobutyric acid ( $\alpha$ -ABA), as well as a decrease in the levels of glutamate, asparagine, threonine, tyrosine and  $\alpha$ -aminoadipinate ( $\alpha$ -AAA). Administration of omega-3 PUFA and L-arginine normalized a number of disorders in the cerebral cortex, including impaired levels of asparagine, AAA, threonine,  $\alpha$ -ABA, methionine and 5-HIAA.

**Conclusions.** Subtotal cerebral ischemia induces an imbalance in the pool of free amino acids and their derivatives in the cerebral cortex. The combined administration of L-arginine and omega-3 PUFA normalizes the levels of some amino acids and a number of integral indicators, such as the total content of essential amino acids, neuroactive amino acids, the total pool of amino acids.

**Keywords:** amino acids, biogenic amines, brain cortex, subtotal cerebral ischemia, L-arginine, omega-3 PUFA

### Введение

Актуальным направлением экспериментальных исследований является поиск нейропротекторных средств, улучшающих восстановление нервных клеток, поврежденных ишемией-реперфузией, среди биологически активных соединений и естественных метаболитов [1, 3, 4]. Учитывая важную роль, которую играют аминокислоты и их производные в метаболических процессах, происходящих в нервной ткани [6, 7], а также выраженные изменения в аминокислотном фонде головного мозга при ишемии [5], можно предположить, что отдельные аминокислоты обладают нейропротекторными свойствами. Аминокислота L-аргинин является предшественником монооксида азота, участвующего в регуляции сосудистого тонуса [1, 4]. Имеются экспериментальные и клинические подтверждения биологической активности L-аргинина при различных патологических состояниях, в том числе при ишемическом инсульте [8].

Полиненасыщенные жирных кислот (ПНЖК) выполняют множество функций в нервной ткани и совершенно необходимы для нормальной работы головного мозга [10]. В настоящее время накоплено много экспериментальных данных относительно нейропротективных эффектов ПНЖК при ишемическом повреждении головного мозга [11, 12]. Причем, ПНЖК обладают как профилактическим, так и терапевтическим эффектом в отношении ишемического повреждения мозга [9]. Показано, что дополнительное поступление ПНЖК в составе диеты в период, предшествовавший ишемии, потенцирует постишемический олигодендрогенез у крыс [9].

Введение ПНЖК через 2 ч. после ишемической реперфузии, уменьшает повреждение нейронов, улучшает когнитивные процессы, ускоряет восстановление сенсомоторных функций у мышей за счет повышения нейрогенеза в гиппокампе [10]. Назначение ПНЖК в течение пяти часов после ишемии уменьшает объем пораженного участка мозга, улучшает сенсорные функции увеличивает выживаемость у крыс [9].

Целью исследования была характеристика изменений пула аминокислот и биогенных аминов коры больших полушарий крыс при СИГМ на фоне совместного использования L-аргинина и омега-3 ПНЖК.

### Методика

Эксперименты выполнены на 18 белых беспородных крысах-самках (по 6 животных в каждой группе), массой 180-220 г. Субтотальную ишемию головного мозга моделировали посредством перевязки обеих сонных артерий в течении 1 ч. Препарат омега-3 ПНЖК «Омегамед» в дозе 5 г/кг вводили внутривенно в течение недели, предшествовавшей моделированию СИГМ. L-

аргинин в дозе 100 мг/кг вводили внутривенно непосредственно перед перевязкой общих сонных артерий. В контрольную группу вошли ложнооперированные животные, получавшие эквивалентное количество изотонического раствора NaCl. В качестве средства для наркоза использовался тиопентал, который вводился внутривенно в дозе 60 мг/кг. После извлечения головного мозга осуществляли изъятие фрагмента коры больших полушарий, который замораживали в жидком азоте. Пробоподготовка включала следующие этапы: гомогенизацию в 10-ти кратном объеме 0,2М хлорной кислоты, центрифугирование в течение 15 мин. при 13 000 g при 4°C с последующим отбором супернатанта.

Определялись следующие соединения: протеиногенные аминокислоты, орнитин, цитруллин, ряд родственных соединений (таурин,  $\alpha$ -аминобутират и др.) и биогенные амины. Анализ проводился на хроматографе Agilent 1100 методом обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере. Детектирование фотометрическое на длине волны 338 нм (определение АК) и флуориметрическое (для биогенных аминов). Использовалась колонка Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 мкм, 2,1x150 мм. Идентификацию и количественный анализ производили в программе Agilent ChemStation B.04.01. [2, 7]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы R. При условии нормальности выборок и гомогенности дисперсий применялся параметрический дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественность сравнений. В случае, если эти условия не выполнялись, применялся непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с поправкой Беньямини-Хохберга на множественность сравнений.

## Результаты исследования и их обсуждение

Субтотальная ишемия головного мозга сопровождалась нарушением в пуле свободных аминокислот и их производных коры головного мозга: повышалось содержания аспартата,  $\beta$ -аланина и  $\alpha$ -аминомасляной кислоты ( $\alpha$ АВА), а также снижение уровней глутамата, аспарагина, треонина, тирозина и  $\alpha$ -аминоадипината ( $\alpha$ ААА) (табл. 1).

Таблица 1. Концентрация аминокислот и их производных в коре больших полушарий при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения L-аргинина и омега-3 ПНЖК, нмоль/г

Аминокислоты	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-аргинин+омега-3 ПНЖК
Asp	1898±169	2506±131*	2678±141*
Glu	8474±318	6369±221*	7146±326*
Asn	51±2,88	39,5±1,26*	50,3±5,4
$\alpha$ ААА	33,7±0,967	22,2±1,13*	30,8±1,67†
Thr	301±25,4	133±6,21*	328±17,7†
1-MHis	4,46±0,163	3,54±0,265	4,53±0,341†
$\beta$ Ala	17,7±1,55	40,5±3,96*	35,9±3,15*
Tau	4661±342	3894±150	3818±183
$\alpha$ АВА	8,45±1	15,2±1,01*	7,73±1,22†
Val	50,2±1,92	64,3±2,77	70,3±6,47*
Ile	23,6±3	28,9±1,51	39,7±4,8*
Leu	60,8±4,14	79,5±4,37	87,4±8,64*
Lys	104±8,8	75±5,48	123±11,8†
Tyr	35±1,75	20,2±0,954*	21,5±2,09*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к контролю; † –  $p < 0,05$  по отношению к СИГМ

Анализ интегральных показателей аминокислотного фонда свидетельствует о том, что СИГМ приводит к обеднению пулов незаменимых и нейротрансмиттерных (в основном возбуждающих) соединений (табл. 2). Также отмечалось снижение суммарного содержания свободных аминокислот коры головного мозга, хотя снижение суммарного пула протеиногенных аминокислот было не достоверным. При этом отмечался рост соотношения суммарного уровня аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) и суммарного содержания ароматических аминокислот (ААК). Несмотря на снижение уровня возбуждающих аминокислот,

их соотношение с тормозными аминокислотами не изменялось, что может свидетельствовать о снижении уровней тормозных аминокислот.

Таблица 2. Интегральные показатели аминокислотного фонда в коре больших полушарий при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения L-аргинина и омега-3 ПНЖК, нмоль/г

Аминокислотный фонд	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-аргинин+омега-3 ПНЖК
ААК	91,9±5,3	75,7±3,57	79,2±7,69
АРУЦ	135±8,55	173±8,01	197±19,6*
Заменимые	14712±462	13260±314	13981±520
Незаменимые	714±47,6	551±16,7*	817±52,5†
Гликогенные	15210±474	13635±311	14542±549
Кетогенные	165±10,2	155±5,83	210±18,2†
Нейротрансмиттерные	17465±440	14748±437*	15757±689
Возбуждающие	10372±393	8876±306*	9823±362
Тормозные	7094±420	5873±220	5934±350
АРУЦ/ААК	1,48±0,0892	2,29±0,0946*	2,5±0,112*
Заменимые/Незаменимые	21,1±1,5	24,2±0,807	17,3±0,69†
Гликогенные/Кетогенные	93,6±5,52	88,6±2,53	70,3±2,95*†
Возбуждающие/Тормозные	1,49±0,115	1,52±0,0585	1,67±0,056
Суммарный пул АК	22094±602	19371±482*	20443±904

Снижение в коре головного мозга уровня основного метаболита триптофана 5-Н1АА свидетельствует о снижении скорости деградации серотонина (табл. 3). Причиной этого может быть развитие относительной недостаточности пула ароматических аминокислот вследствие нарушения процессов транспорта ААК через гематоэнцефалический барьер. Данное предположение подтверждается ростом АРУЦ в коре головного мозга – основного конкурента ААК за общую систему транспорта [3].

Таблица 3. Концентрация биогенных аминов в коре больших полушарий при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения L-аргинина и омега-3 ПНЖК, пмоль/г

Биогенные амины	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-аргинин+омега-3 ПНЖК
DOPA	13,7±3,58	20,5±2,85	9,83±1,07†
NE	1375±127	1196±74,9	1200±50,8
MHPG	34,5±6,92	32±10,2	31,1±5,51
5-НТP	9,96±0,78	10,6±0,955	10,3±1,11
NM	41,8±5,28	35,8±5,12	39,7±6,32
DOPAC	444±152	351±38,7	763±230
DA	3181±2244	346±33	3601±1928
5-Н1АА	1443±230	862±38,6*	1042±75,3
HVA	552±192	474±87,7	564±115
5-НТ	911±136	616±52,1	798±90,5

Введение омега-3 ПНЖК и L-аргинина нормализовало нарушение уровней ряда аминокислот, в том числе уровней аспарагина, αААА, треонина, αАВА, метионина и 5-Н1АА. При этом стал более выраженным рост уровней АРУЦ, сохранились нарушения уровней аспартата, β-аланина и тирозина, рос уровень лизина и снижался – DOPA относительно группы с СИГМ. Отмечалась также нормализация ряда интегральных показателей аминокислотного фонда, таких как суммарное содержание незаменимых аминокислот, нейроактивных аминокислот (включая возбуждающих), а также суммарного пула аминокислот. В то же время, происходило относительное снижение соотношения уровней заменимых/незаменимых, а также гликогенных/кетогенных аминокислот за счёт роста последних. Несмотря на наличие аргинина в исследуемой композиции, его уровень в головном мозге не изменялся. Данный факт

свидетельствует о невозможности повышения уровня аргинина в ЦНС путём его внутривенного введения.

Введение L-аргинина и омега-3 ПНЖК предотвращало нарушение при СИГМ положительной корреляции уровней серотонина и его метаболита, 5-Н1АА, что позволяет говорить о корригирующем действии композиции омега и L-аргинина на функционирование серотониновой системы

Для характеристики аминокислотного дисбаланса в коре головного мозга при СИГМ и введении препаратов был применен линейный дискриминантный анализ. Показателями, которые можно считать наиболее значимыми (то есть, вносящими наибольший вклад в общую дисперсию), являлись: треонин, тирозин, таурин и триптофан (табл. 4).

Таблица 4. Результаты анализа дискриминантных функций

АК	Лямбда Уилкса	Частная Лямбда Уилкса	хи-квадрат	F-искл. (2, 12)	p	R <sup>2</sup>
Thr	0,097	0,076	31,4	72,8	0,000	0,680
Tyr	0,045	0,164	41,8	30,6	0,000	0,600
Tau	0,020	0,360	52,4	10,7	0,002	0,738
Trp	0,015	0,485	56,4	6,38	0,013	0,644

Расположение реализаций на плоскости двух главных компонент говорит о том, что введение препаратов на фоне СИГМ устраняет сдвиг вдоль первой главной компоненты, определяющей 61% общей дисперсии, однако способствует сдвигу вдоль второй главной компоненты (определяющей 39% общей дисперсии) (рис.).

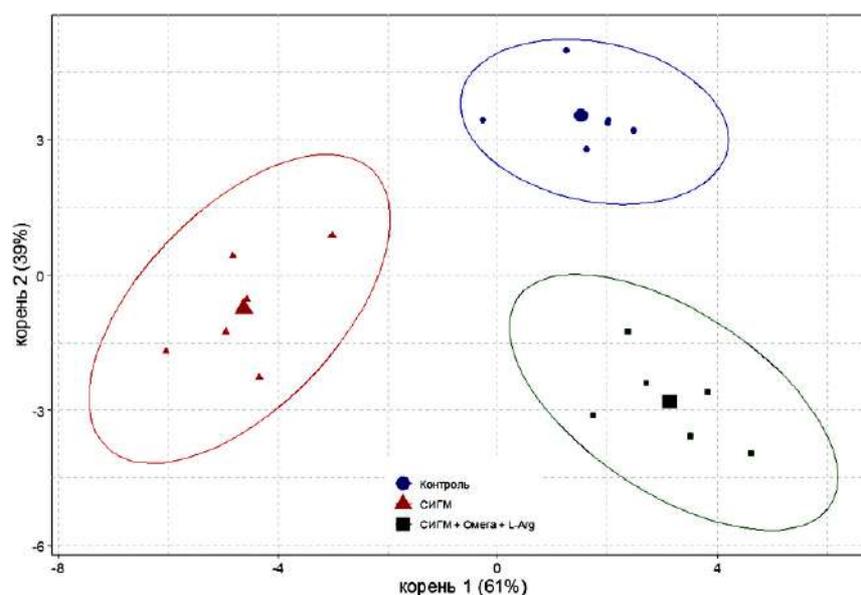


Рис. Расположение канонических значений и векторов стандартизованных канонических переменных на плоскости 2-х главных компонент

Анализ коэффициентов дискриминантных функций позволяет связать изменение уровня треонина и таурина с эффектами СИГМ, а уровней тирозина и триптофана – с эффектами исследуемой композиции.

## Выводы

1. Субтотальная ишемия головного мозга индуцирует аминокислотный дисбаланс в коре больших полушарий, который выражается в изменении уровней ряда аминокислот, а также в обеднении пула незаменимых и нейротрансмиттерных аминокислот.

2. Совместное введение L-аргинина и омега-3 ПНЖК нормализует уровень некоторых аминокислот, а также интегральных показателей, таких как суммарное содержание незаменимых аминокислот, нейроактивных аминокислот, суммарного пула аминокислот.

## Литература (references)

1. Алмакаева Л.Г., Литвинова Е.В. Аргинин и его применение в медицине и фармации // Ліки України. – 2011. – №1. – С. 23-26. [Almakaeva L.G., Litvinova E.V. *Liki Ukraini*. The drugs of Ukraine. – 2011. – N1. – P. 23-26. (in Russian)]
2. Барковский Е.В., Бокуть С.Б., Бородинский А.Н. и др. Современные проблемы биохимии. Методы исследований. – Минск: Вышэйшая школа, 2013. – 491 с. [Barkovskiy E.V., Bokut' S.B., Borodinskiy A.N. i dr. *Sovremennye problemy biochimii. Metody issledovania*. The contemporary problems of biochemistry. Methods of investigation. – Minsk: Highest school, 2013. – 491 p. (in Russian)]
3. Бородинский А.Н., Разводовский Ю.Е. Аминокислоты как скэвенджеры свободных радикалов. – LAP LAMBERT Academic Publishing: Saarbruchen, 2013. – 57 с. [Borodinsky A.N., Razvodovskiy Y.E. *Aminokisloty kak skevendzery svobodnykh radicalov*. Aminoacids as the scavengers of free radicals. – LAP LAMBERT Academic Publishing: Saarbruchen, 2013. – 57 p. (in Russian)]
4. Максимович Н.Е. Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга. – Гродно, ГрГМУ. – 2004. – 180 с. [Maximovitz N.E. *Role oksida asota v patogenese ischemitztskikh Ireperfusionnykh povrezdeniy mosga*. Role of nitric oxide in the ischemic and reperfusion demedge to the brain. – Grodno, GrGMU. – 2004. – 180 p. (in Russian)]
5. Разводовский Ю.Е., Троян Э.И., Дорошенко Е.М. и др. Содержание аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при его частичной ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 5-9. [Razvodovskiy Y.E., Troyan E.I., Doroshenko Ye.M. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy medicinscoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – P. 5-9. (in Russian)]
6. Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Переверзев В.А. и др. Влияние L-аргинина и блокатора синтеза монооксида азота L-NAME на спектр аминокислот плазмы крови крыс при субтотальной ишемии головного мозга. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №4. – С. 5-10. [Razvodovskiy Y.E., Smirnov V.Y., Pereversev V.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy medicinscoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N4. – P. 5-10. (in Russian)]
7. Смирнов В.Ю., Разводовский Ю.Е., Дорошенко Е.М., Островский С.Ю. Влияние композиции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, триптофана и таурина на обмен аминокислот в экспериментальных моделях алкоголизма // Украинский биохимический журнал. – 2003. – Т.75, №4. – С. 101-107. [Smirnov V.Y., Razvodovskiy Y.E., Doroshenko E.M., Ostrovskiy S.Y. *Ukrainskiy biochimitzeskiy zurnal*. Ukrainal biochemical journal. – 2003. – V.75, N4. – P. 101-107. (in Russian)]
8. Халимова Х.М., Рашидова Н.С. Опыт применения L-аргинина в лечении больных с ишемическим инсультом // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2012. – №3. – С. 247-248. [Halimova H.M., Rashidova N.S. *Ukrainsky himioterapevtitsheskiy zurnal*. Ukraine hemioterapeutical journal. – 2012. – N3. – P. 247-248. (in Russian)]
9. Belayev L., Khoutorova L., Atkins K.D., Bazan N.G. Robust Docosahexaenoic Acid-Mediated Neuroprotection in a Rat Model of Transient, Focal Cerebral Ischemia // *Stroke*. – 2009. – V.40. – P. 3121-3126.
10. Belayev L., Khoutorova L., Atkins K. et al. Docosahexaenoic Acid Therapy of Experimental Ischemic Stroke // *Translational Stroke Research*. – 2011. – V.2. – P. 33-41.
11. Niemoller T.D., Stark D.T., Bazan N.G. Omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid is the precursor of neuroprotectin D1 in the nervous system // *World Review of Nutrition and Diet*. – 2009. – V.99. – P. 46-54.
12. Pan H.C., Kao T.K., Ou Y.C. et al. Protective effect of docosahexaenoic acid against brain injury in ischemic rats // *Journal Nutrition and Biochemistry*. – 2009. – V.20, N 9. – P. 715-725.
13. Razvodovskiy Y.E., Troyan E.I., Doroshenko Ye.M. et al. Levels of Free Amino Acids and their Derivatives in the Brain Cortex of Rats During Unilateral Ischemia // *International Journal Neuroscience and Behavior*. – 2017. – V.1, N1. – P. 18-21.

**Информация об авторах**

*Разводовский Юрий Евгеньевич* – заведующий отделом проблем регуляции метаболизма государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

*Смирнов Виталий Юрьевич* – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vit\_sm@mail.ru

*Дорошенко Евгений Михайлович* – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vit\_sm@mail.ru

*Переверзев Владимир Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: Pereverzev2010@mail.ru; PereverzevVA@bsmu.by

*Максимович Наталья Евгеньевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: mne@grsmu.by

*Семененя Игорь Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, директор государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: insemenenya@yandex.by

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.