

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 577.122.38
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-3-251-264>

Поступила в редакцию 18.03.2022
Received 18.03.2022

М. С. Чумаченко¹, Е. О. Корик¹, С. Н. Рябцева², И. В. Семак¹

¹Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

²Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ПУЛ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В КОЖЕ КРЫС И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА КОЖИ ПРИ ОСТРОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ КОНТАКТНОМ ДЕРМАТИТЕ

Аннотация. Проведена оценка содержания свободных аминокислот в коже крыс при экспериментальном остром аллергическом контактном дерматите (АКД). Концентрацию аминокислот (АК) определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Острый АКД моделировали с применением 2,4-динитрохлорбензола.

В образцах кожи крыс при развитии острого АКД выявлено повышение уровней аспарагиновой и глутаминовой кислот, валина, лейцина, фенилаланина, лизина и таурина и снижение содержания метионина, тирозина, триптофана, α -аминомасляной кислоты, ансерина. О дисбалансе метаболизма аминокислот свидетельствовало повышение соотношения аминокислоты с разветвленной углеродной цепью/ароматические аминокислоты за счет снижения уровня ароматических аминокислот. Повышение соотношения Phe/Tyr указывало на снижение активности гидроксилазного пути метаболизма фенилаланина, а снижение соотношения Met/Tau являлось следствием активации метаболизма серосодержащих аминокислот в коже крыс. При этом только в коже крыс с острым АКД уровни валина, изолейцина и лизина отрицательно коррелировали с уровнем TNF-1 α крови, что подтверждает их противовоспалительный эффект.

При гистологическом исследовании выявлена воспалительная реакция, проявляющаяся лимфоцитарной инфильтрацией различных слоев кожи (эпидермис, субэпидермальный слой). В субэпителиальных отделах отмечались периваскулярная пролиферация фибробластов, формирование субэпидермального фиброза. Верхний слой шиповатого слоя был некротизирован, а в зернистом слое наблюдались некроз и выраженный кариопикноз ядер. Толщина эпидермиса была увеличена, а внедрение лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в эпидермис отмечалось до клеток шиповатого слоя.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном метаболическом дисбалансе аминокислот в коже крыс при остром АКД, проявляющемся в обеднении аминокислотного пула за счет ароматических и серосодержащих аминокислот, нарушении метаболизма фенилаланина, а также в повышении уровня иммуногенных аминокислот, играющих функциональную роль в регуляции противовоспалительной, антиоксидантной систем и пролиферативной активности клеток иммунной системы на фоне выраженного воспалительного процесса.

Ключевые слова: свободные аминокислоты, высокоэффективная жидкостная хроматография, морфологическая структура кожи, острый аллергический контактный дерматит

Для цитирования: Пул свободных аминокислот в коже крыс и морфологическая структура кожи при остром аллергическом контактном дерматите / М. С. Чумаченко [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 251–264. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-3-251-264>

Maria S. Chumachenko¹, Elena O. Korik¹, Svetlana N. Rjabceva², Igor V. Semak¹

¹Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

FREE AMINO ACID POOL IN THE RAT SKIN AND THE SKIN MORPHOLOGICAL STRUCTURE IN ACUTE ALLERGIC CONTACT DERMATITIS

Abstract. The concentration of free amino acids in the skin of rats in experimental acute allergic contact dermatitis (ACD) was studied. Free AAs were determined by reverse-phase high-performance liquid chromatography. Acute ACD was simulated using 2,4-dinitrochlorobenzene. The levels of asparagic and glutamic acids, valine, leucine, phenylalanine, lysine, and taurine increased and methionine, tyrosine, tryptophan, α -aminobutyric acid and anserine decreased in the rat skin during acute ACD development. An imbalance of amino acid metabolism was expressed in an increase in the ratio of aromatic amino acids/branched-chain amino acids by a decrease in the sum of aromatic amino acids. An increase in the Phe/Tyr ratio may indicate a decrease in the activity of the hydroxylase pathway of phenylalanine metabolism in the rat skin. Only in the skin of rats with acute ACD, the levels of valine, isoleucine and lysine were negatively correlated with the level of blood TNF-1 α , which confirms their anti-inflammatory effect.

Histological examination revealed an inflammatory reaction expressed by lymphocytic infiltration of various skin layers (ectoderm, subepidermal layer). Perivascular proliferation of fibroblasts and formation of subepidermal fibrosis were observed in subepithelial sections. The upper layer of the thorny layer was necrotic, the granular layer with necrosis and pronounced karyopiknosis of nuclei was observed. The epidermis thickness increased, infiltration of lymphocytes and segmented neutrophils into epidermis was noted up to the cells of the thorny layer (exocytosis).

The data obtained indicate a significant metabolic imbalance of amino acids in the skin of rats in acute ACD, manifested by depletion of the amino acid pool of aromatic and sulfur-containing amino acids, impaired metabolism of phenylalanine, as well as increased levels of immunogenic amino acids that play a functional role in the regulation of anti-inflammatory, antioxidant system and proliferative activity of immune system cells on the background of a significant inflammatory process.

Keywords: free amino acids, high performance liquid chromatography, skin morphology, acute allergic contact dermatitis

For citation: Chumachenko M. S., Korik E. O., Rjabceva S. N., Semak I. V. Free amino acid pool in the rat skin and the skin morphological structure in acute allergic contact dermatitis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 3, pp. 251–264 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-3-251-264>

Введение. Кожные болезни относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, свыше 20 % всего населения Земли страдают заболеваниями кожных покровов.

Среди множества заболеваний кожи особое значение для клинической дерматологии имеют дерматиты – воспалительные поражения кожи, возникающие в результате воздействия на нее раздражающих факторов химической, физической или биологической природы. Дерматиты относятся к числу наиболее часто встречающихся заболеваний кожи: атопическим дерматитом страдают 10–20 % детей и до 3 % взрослых, причем в последние десятилетия отмечается возрастание заболеваемости, особенно у жителей городов [1]. Показано, что около 27 % от общей численности европейского населения чувствительны по меньшей мере к одному контактному аллергену [2]. Большую часть контактных аллергенов представляют широко распространенные в быту соединения (металлы, ароматизаторы, краски для волос, консерванты и т. д.). Среди профессиональных кожных заболеваний около 90 % приходится на контактный дерматит, в том числе аллергической природы [3], которым страдают от 2 до 10 % населения Земли.

Пул свободных аминокислот представляет своеобразную динамическую систему, которая формируется как за счет поступления аминокислот извне, так и в результате их эндогенного синтеза, транспорта, катаболизма, выведения и протеолитической деградации белков. Характер формирования фонда аминокислот в тканях и физиологических жидкостях фактически является одним из интегральных показателей метаболического баланса и может отражать состояние основных обменных процессов при конкретном заболевании. В последние годы получены убедительные данные о возможности использования метаболомного профилирования аминокислот в качестве диагностического инструмента в случае диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, включая цереброваскулярные [4–6].

Ввиду отсутствия единого мнения о патогенезе аллергического контактного дерматита (АКД) представляется актуальным изучение метаболических изменений в коже. Активация метаболизма аминокислот в острой фазе АКД предполагает их участие в запуске воспалительных, аллергических, а также защитных реакций, что важно для расширения представлений о регуляторных эффектах аминокислот в механизмах развития данного заболевания [7]. Накоплен достаточно большой объем информации, свидетельствующий о потенциальной роли аминокислот в регуляции процессов, которые вносят существенный вклад в патогенез заболеваний кожи [8, 9]. Вместе с тем статус пула свободных аминокислот при заболеваниях кожи до сих пор не изучен. Очевидно, что анализ соотношения эндогенных уровней аминокислот и закономерностей формирования их метаболического профиля позволит не только идентифицировать метаболические маркеры патологии, но и создать основу для разработки новых алгоритмов метаболической коррекции при заболеваниях кожи.

Цель работы – исследование пула свободных аминокислот и их производных в коже крыс, а также морфологической структуры кожи при индуцированном остром аллергическом контактном дерматите.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на самцах крыс линии Wistar ($n = 21$) массой 280–300 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария и получавших полноценный рацион питания. Все опыты проводили в соответствии с этическими нормами обращения с животными, а также с правилами выполнения работ с использованием лабораторных животных в научных исследованиях, обоснованными рекомендациями и требованиями Всемирного общества защиты животных и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

АКД моделировали общепринятым способом, в качестве аллергена использовали 2,4-динитрохлорбензол (2,4-ДНХБ) (Alfa Aesar, США) [10]. Эмульсию 2,4-ДНХБ (1,5 %) в смеси ацетон : оливковое масло (4 : 1) наносили на предварительно выбритый участок кожи (3×3 см) в межлопаточной области животного 1 раз в течение 2 сут.

1 – контрольная группа 1 (интактные животные, $n = 7$);

2 – контрольная группа 2 (смесь ацетон : оливковое масло) ($n = 7$);

3 – группа с острым АКД (2,4-ДНХБ) ($n = 7$). Продолжительность эксперимента при моделировании острой фазы АКД составила 7 сут.

Животных подвергали декапитации утром, через 12 ч после прекращения доступа к корму; образцы кожи, содержащие эпидермис и дерму, отбирали сразу после декапитации и немедленно замораживали в жидком азоте. Образцы замороженной кожи (100 мг) измельчали механически на мелкие фрагменты (1–2 мм²) с их последующим разрушением в 1 М растворе хлорной кислоты, содержащей внутренний стандарт (норвалин), с помощью гомогенизатора Поттера, далее – с использованием ультразвукового дезинтегратора (Bandelin SONOPULS HD3100, зонд MS73). Гомогенаты кожи центрифугировали при 15 000 g 20 мин при +4 °С, затем немедленно отобранный супернатант хранили при –18 °С, а далее его использовали для определения концентрации свободных аминокислот.

Для гистологического исследования забирали участки кожи животных (0,5 × 2,0 см) в местах воздействия и фиксировали в 10 %-м растворе формалина.

Определение концентрации аминокислот. Для количественного определения содержания свободных аминокислот использовали метод обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с предколоночной дериватизацией аминокислот *o*-фталевым альдегидом (Sigma, США) с последующей флуориметрической детекцией полученных производных, как описано ранее [11], в собственной модификации.

Использовали жидкостный хроматограф Shimadzu LC20 PROMINENCE (Shimadzu Corporation, Япония), оснащенный системой автоматического ввода проб и флуориметрическим детектором Shimadzu RF-20A XS (Shimadzu Corporation, Япония). Хроматографическое разделение аминокислот и их производных проводили на аналитической колонке InfinityLab Poroshell 120 EC-C18, размер 4,6 × 100 мм, размер частиц 2,7 мкм, с предколонкой EC-C18, размер 4,6 × 5 мм, размер частиц 2,7 мкм (Agilent, США). Подвижная фаза В – метанол (Fisher Scientific, США) : ацетонитрил (Fisher Scientific, США) : вода – 45 : 45 : 10 % (об/об/об); подвижная фаза С – натрий-ацетатный буфер 0,15 М, рН 6,0; объем вводимой пробы – 1 мкл; температура колонки – 38 °С. Скорость подачи элюента – 1 мл/мин; детектирование по флуоресценции: 338 нм – длина волны возбуждения, 445 нм – длина волны испускания. Тип элюирования – градиентный; профиль градиента – от 5,0 до 100 % В, с изменением соотношения В/С в ходе анализа (45 мин).

Анализируемые аминокислоты идентифицировали по времени удерживания в сравнении с аутентичными аналитическими стандартами (смесь аминокислот – 0,5 мкмоль/мл, Sigma-Aldrich Cat No A9906, США). Интегрирование флуориметрического сигнала аналитов (обнаружение пиков на хроматограмме и расчет их площади) осуществляли с помощью модуля Postrun Analysis программного обеспечения Shimadzu “LabSolutions” в автоматическом режиме с использованием встроенных алгоритмов программы. Концентрации аминокислот в испытуемых образцах рассчитывали по уравнениям линейной регрессии индивидуальных градуировочных зависимостей для соответствующих аминокислот, по методу внутреннего стандарта. Аналитический диапазон определяемых концентраций аминокислот составил 5,00–400,00 мкМ.

После автоматической проводки в гистологическом вакуумном процессоре KD-NS6B (KEDEE, Китай) фрагменты кожи заливали в парафиновые блоки. С каждого объекта с помощью ротационного микротомата CUT56 (Slee Medical, Германия) были сделаны гистологические срезы толщиной 3–4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Исследование микропрепаратов и изготовление микрофотографий выполнено с помощью светового микроскопа Optec BK 5000 с цифровой камерой (Optec, Китай) при 40-, 100-, 200- и 400-кратном увеличении. На светооптическом уровне оценивали морфологические изменения кожных покровов крыс. Измерение толщины эпидермиса проводили в пяти произвольно выбранных полях зрения (с максимальными изменениями) при 200-кратном увеличении. Для морфометрической оценки параметров использовали программу анализа изображений Image J.

Концентрацию фактора некроза опухоли TNF-1 α в сыворотке крови крыс определяли с помощью коммерческих наборов (Fine Test, Китай), согласно инструкции производителя.

Для всех исследованных показателей определяли базовые параметры описательной статистики, после контроля нормальности распределения – с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Результаты сравнения групп с помощью ANOVA-теста проверяли, используя непараметрический тест Краскела–Уоллиса. Данные представлены как среднее \pm ошибка среднего ($M \pm m$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для выявления корреляционных связей между исследуемыми показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Перечисленные методы анализа данных реализованы с помощью пакета программ Statistica 12.0. Для статистической обработки морфометрических данных использовали программу Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. Анализ пула свободных аминокислот кожи крыс при остром АКД выявил повышение содержания аминокислот с разветвленной углеродной цепью (BCAA) на 24,0 % ($p = 0,0175$) и снижение уровня ароматических аминокислот (AAA) на 25,7 % ($p < 0,001$) на фоне отсутствия изменения общего количества свободных аминокислот в коже (табл. 1). Коэффициент BCAA/AAA повысился в 1,7 раза ($p < 0,001$). Уровни заменимых и незаменимых аминокислот при моделировании АКД, как и содержание протеиногенных и непротеиногенных аминокислот и их соотношение, не изменились.

Таблица 1. Концентрация свободных аминокислот и их производных (мкМ/г ткани) в коже крыс ($n = 7$) с индуцированным острым аллергическим контактным дерматитом ($M \pm SEM$)

Table 1. Structure of the pool of free amino acids and their derivatives in the skin of rats ($n = 7$) with induced acute allergic contact dermatitis, $\mu\text{M/g}$ tissue ($M \pm SEM$)

Показатель	Контроль 1	Контроль 2 (с нанесением основы)	Острый контактный дерматит
Сумма аминокислот	23,83 \pm 3,33	24,46 \pm 2,78	24,84 \pm 3,03
Незаменимые аминокислоты	4,00 \pm 0,48	4,04 \pm 0,43	4,45 \pm 0,59
Заменимые аминокислоты	8,08 \pm 1,13	8,68 \pm 1,93	8,43 \pm 1,06
Ароматические аминокислоты	1,13 \pm 0,08	1,11 \pm 0,10	0,84 \pm 0,09*
BCAA	1,29 \pm 0,22	1,22 \pm 0,08	1,60 \pm 0,20**
Протеиногенные аминокислоты	14,28 \pm 1,78	15,29 \pm 2,13	15,07 \pm 2,07
Непротеиногенные аминокислоты	8,48 \pm 1,67	8,24 \pm 1,14	8,70 \pm 0,87
Протеиногенные/непротеиногенные аминокислоты	1,71 \pm 0,18	1,87 \pm 0,26	1,73 \pm 0,14
BCAA/AAA	1,15 \pm 0,22	1,10 \pm 0,08	1,94 \pm 0,32**
Фенилаланин/тирозин	1,23 \pm 0,25	1,28 \pm 0,28	3,76 \pm 0,93**
Метионин/таурин	0,11 \pm 0,01	0,10 \pm 0,01	0,03 \pm 0,003*

Примечание. Статистически достоверные различия показателей по сравнению со значениями в группе контроль 1: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Более 70 % пула свободных аминокислот кожи составляли 8 аминокислот из 27 исследованных: в контрольной группе – серин, глутамин, глицин, таурин, аргинин, аспарагин, ансерин, треонин; в группе «острый АКД» – таурин, серин, глицин, глутамин, аспарагин, аргинин, треонин, лизин (рис. 1). Содержание серина в коже крыс контрольной группы составляло 13 %, при остром АКД

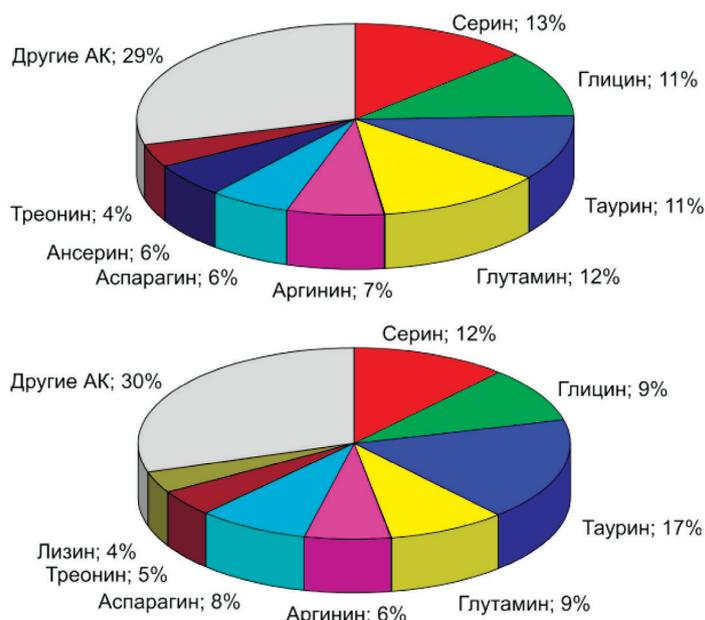


Рис. 1. Соотношение уровней свободных аминокислот в коже крыс контрольной группы (а) и группы с острым АКД (б)

Fig. 1. Ratio of free amino acid levels (%) in the skin of rats in the control group (a) and the ACD group (b)

наиболее высокие значения наблюдались у таурина (17,43 %), доля которого увеличилась более чем на 6 %.

В группе крыс с острой фазой АКД наблюдались разнонаправленные по сравнению с контрольной группой изменения концентрации свободных аминокислот и их производных (табл. 2). Обнаружено достоверное повышение концентрации в коже животных протеиногенных аминокислот: аспарагиновой (в 1,7 раза), глутаминовой (в 1,48 раза), валина (в 1,23 раза), лейцина (в 1,46 раза), фенилаланина (в 1,59 раза), лизина (в 1,36 раза) (табл. 2). Уровень таурина в коже при остром АКД превышал значения других аминокислот. В то же время ниже контрольных значений было содержание метионина, тирозина, триптофана, α -аминомасляной кислоты и ансерина. Наиболее значительно изменились уровни ААА – триптофана (в 3,37 раза) и тирозина (в 1,92 раза), а также серосодержащих – ансерина (в 2,37 раза) и метионина (в 1,95 раза). Повышение содержания свободных аминокислот в коже может быть связано с процессами протеолиза белка при развитии острого воспаления и, возможно, активного транспорта их в кожу; снижение содержания отдельных аминокислот может являться следствием активации их катаболизма в этих условиях.

Из незаменимых аминокислот при развитии острого АКД в коже повысились уровни иммуногенных аминокислот: валина, лейцина и лизина, обладающих стимулирующим действием в развитии иммунологических реакций при воспалении [12]. Снижение уровней метионина и триптофана и повышение содержания фенилаланина – следствие, соответственно, активации/снижения их метаболизма в коже при развитии воспаления. Из заменимых аминокислот можно отметить повышение содержания аспарагина, глутамина и снижение уровня тирозина.

Выявленные изменения содержания ароматических аминокислот при остром АКД коррелируют с данными литературы, согласно которым при воспалительных заболеваниях изменяется функционирование целого ряда ферментов, отвечающих за катаболизм ароматических аминокислот. Снижение уровня триптофана в коже крыс при развитии острого АКД может определяться активацией индоламин-2,3-диоксигеназы, тип 1 (IDO-1) или тип 2 (IDO-2). IDO-1 индуцируется различными воспалительными цитокинами, наиболее значимым является $\text{IFN-}\gamma$, который экспрессируется во многих клетках, таких как макрофаги, микроглия, нейроны и астроциты, а также в эпителиальных клетках и фибробластах. Повышение уровня γ -интерферона и $\text{TNF-}\alpha$

Таблица 2. Концентрации свободных аминокислот и их метаболитов (мкМ/г ткани) в коже крыс ($n = 7$) в модели индуцированного острого контактного дерматита ($M \pm SEM$)Table 2. Concentration of free amino acids and their metabolites ($\mu\text{M/g}$ tissue) in the rat skin ($n = 7$) in an induced acute contact dermatitis model ($M \pm SEM$)

Показатель	Контроль 1	Контроль 2 (с нанесением основы)	Острый контактный дерматит
Аспарагиновая кислота	0,451 \pm 0,021	0,404 \pm 0,019	0,757 \pm 0,051*
Глутаминовая кислота	1,394 \pm 0,064	1,668 \pm 0,170	2,065 \pm 0,122*
Серин	3,036 \pm 0,238	3,166 \pm 0,404	2,891 \pm 0,152
Глутамин	2,872 \pm 0,239	2,864 \pm 0,242	2,192 \pm 0,200
Гистидин	0,542 \pm 0,048	0,551 \pm 0,039	0,590 \pm 0,036
Цистатионин	0,335 \pm 0,043	0,273 \pm 0,033	0,210 \pm 0,047
Глицин	2,584 \pm 0,190	2,908 \pm 0,172	2,313 \pm 0,204
Треонин	0,927 \pm 0,052	1,019 \pm 0,151	1,125 \pm 0,094
Цитруллин	0,280 \pm 0,015	0,267 \pm 0,021	0,298 \pm 0,018
Аргинин	1,663 \pm 0,079	2,016 \pm 0,159	1,598 \pm 0,171
Ансерин	1,330 \pm 0,204	1,293 \pm 0,186	0,559 \pm 0,076*
Аланин	0,331 \pm 0,040	0,278 \pm 0,032	0,262 \pm 0,023
Карнозин	0,803 \pm 0,068	0,617 \pm 0,033*	0,754 \pm 0,047
Таурин	2,568 \pm 0,126	2,576 \pm 0,067	4,323 \pm 0,120*
γ -Аминомасляная кислота	0,132 \pm 0,026	0,126 \pm 0,016	0,111 \pm 0,025
Тирозин	0,283 \pm 0,022	0,259 \pm 0,009	0,147 \pm 0,008*
α -Аминомасляная кислота	0,219 \pm 0,027	0,287 \pm 0,016	0,128 \pm 0,014*
Этаноламин	0,156 \pm 0,018	0,142 \pm 0,008	0,175 \pm 0,035
Валин	0,445 \pm 0,032	0,422 \pm 0,013	0,565 \pm 0,024*
Метионин	0,277 \pm 0,032	0,245 \pm 0,019	0,142 \pm 0,010*
3-Метилгистидин	0,575 \pm 0,063	0,512 \pm 0,054	0,681 \pm 0,093
Триптофан	0,506 \pm 0,014	0,519 \pm 0,006	0,150 \pm 0,004*
Фенилаланин	0,338 \pm 0,008	0,332 \pm 0,031	0,540 \pm 0,033*
Изолейцин	0,505 \pm 0,036	0,491 \pm 0,014	0,534 \pm 0,024
Лейцин	0,345 \pm 0,031	0,305 \pm 0,008	0,504 \pm 0,035*
Орнитин	0,278 \pm 0,053	0,213 \pm 0,018	0,331 \pm 0,027
Лизин	0,656 \pm 0,048	0,704 \pm 0,026	0,890 \pm 0,072*

Примечание. * – достоверные различия показателей ($p < 0,05$) по сравнению со значениями в контрольной группе.

при дерматитах может приводить к индукции IDO-1. Последняя играет важную роль в иммунном ответе и определена в качестве биомаркера воспаления у людей в нескольких исследованиях. IDO-1 подавляет пролиферацию иммунных, а также опухолевых клеток за счет истощения триптофана и/или продукции биоактивных катаболитов.

Метаболизм триптофана в коже при дерматитах более изучен, чем других аминокислот. Установлено, что фаза ремиссии АКД связана с метаболизмом триптофана через кинурениновый путь [9, 13]. Содержание в коже индол-3-ацетальдегида, продукта катаболизма триптофана, при АКД снижено, а его применение уменьшает воспаление кожи у мышей с аллергическим дерматитом [13]. Аномальная индукция кинуренинового пути катаболизма триптофана в дермальных фибробластах связана с местным и системным истощением триптофана в коже при гнойном гидрадените – хроническом заболевании кожи неизвестной этиологии [14].

Хорошо известно, что фенилаланин – предшественник тирозина. Основной путь превращения фенилаланина заключается в окислении (гидроксилировании) бензольного кольца с образованием тирозина. Разнонаправленные изменения концентрации этих двух ароматических аминокислот в коже при развитии острого АКД определяются, скорее всего, снижением активности фенилаланингидроксилазы (EC 1.14.16.1). Соотношение Phe/Tyr в коже повышается в 3 раза ($p < 0,001$) в группе «острый АКД», что предполагает ингибирование гидроксилазного пути,

по-видимому, вследствие запущенных γ -интерфероном процессов генерации АФК при развитии острого воспаления, которые легко окисляют 5,6,7,8-тетрагидробиоптерин, являющийся кофактором данного фермента. Это объясняет значительное повышение уровня фенилаланина в коже в острой фазе АКД.

Уровень тирозина в коже при развитии острого АКД положительно коррелирует с содержанием гистидина, цитруллина, аланина и 3-метилгистидина, в отличие от других ароматических аминокислот, для которых не выявлено корреляции ни с одним из исследованных показателей. Тирозин представляет интерес как предшественник синтеза дофамина и меланина, которые снижают синтез провоспалительных цитокинов (включая TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-10) моноцитами и макрофагами, индуцируют выработку противовоспалительных медиаторов лейкоцитами и регулируют пролиферацию лимфоцитов, агрегацию тромбоцитов и фагоцитарную активность нейтрофилов.

Развитие острого АКД проявляется в нарушении метаболизма ароматических аминокислот, развитии дефицита триптофана и тирозина в коже крыс на фоне повышения уровня фенилаланина, снижение содержания которого отмечено нами в сыворотке крови этих животных (данные не опубликованы), что может быть связано с повышением его транспорта в кожу. Повышение катаболизма триптофана на фоне повышения концентрации фенилаланина и снижения уровня тирозина можно расценивать как признак повышения активности воспалительных процессов в коже, что согласуется с результатами, полученными авторами при изучении механизмов старения.

Повышение общего пула ВСАА возможно из-за окисления и деградации белка в коже при развитии острого воспаления, что проявляется увеличением концентраций свободного валина (1,27 раза) и лейцина (1,46 раза), но отсутствием изменения уровня изолейцина. ВСАА важны для регуляции воспалительных реакций [15], поддержания энергетического метаболизма клеток [16]. Полученные результаты согласуются с данными авторов, показавших, что повышение уровня ВСАА в мозгу крыс при воспалении в условиях острой ишемии связано с окислением и деградацией белков [17]. Аминокислоты с разветвленной цепью, особенно лейцин, являются активаторами мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR), который, в свою очередь, взаимодействует с несколькими сигнальными путями, участвующими в биологических механизмах действия инсулина, синтезе белка, митохондриальном биогенезе, воспалении, метаболизме липидов [15]. Показаны некоторые эффекты разветвленных аминокислот в заживлении ран кожи, но они неоднозначны [15].

Установлено, что при развитии острого АКД появляется тесная обратная взаимосвязь только уровней валина, изолейцина и лизина с концентрацией в крови TNF-1 α (табл. 3). Характер этой связи может свидетельствовать о противовоспалительных свойствах данных аминокислот в коже при остром АКД. Фенилаланин и этаноламин положительно связаны с уровнем TNF-1 α только

Таблица 3. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r_s) между уровнем фактора некроза опухоли (TNF-1 α) в крови и концентрацией свободных аминокислот в коже крыс

Table 3. Spearman rank correlation coefficients (r_s) between the level of the tumor necrosis factor (TNF-1 α) in blood and concentrations of free amino acid levels in the rat skin

Показатель	Контроль 1	Острый контактный дерматит
Аланин	0,711	- 0,708
Валин	-	- 0,841
Фенилаланин	0,771	-
Этаноламин	0,866	-
Изолейцин	-	- 0,953
Лизин	-	- 0,898

Примечание. Значения r_s представлены только при $p < 0,05$.

в коже контрольной группы крыс, механизмы же данной взаимосвязи не ясны. Взаимосвязь аланина с TNF-1 α изменяется: «положительная» в контроле и «отрицательная» при развитии острого АКД.

Лизин – незаменимая аминокислота, которую относят к группе иммунореактивных вместе с лейцином, аргинином, триптофаном, таурином. Данные аминокислоты регулируют синтез иммуноактивных белков и митохондриальную функцию иммунокомпетентных клеток, что повышает интенсивность развития воспалительной реакции – усиление иммунного ответа. Из вышеперечисленных аминокислот, по-видимому, иммуномодулирующую роль в коже крыс при остром АКД могут выполнять лизин и таурин (концентрация которых повышалась), поскольку в коже нами выявлен дефицит триптофана, а уровень аргинина не изменялся. При повышении в коже уровня лизина проявляются его положительные корреляционные взаимосвязи с валином ($r_s = 0,91$), лейцином ($r_s = 0,87$) и изолейцином ($r_s = 0,87$), а также с треонином ($r_s = 0,88$) и глутаминовой кислотой ($r_s = 0,87$).

Концентрация свободных серосодержащих аминокислот в коже увеличивалась при остром АКД за счет повышения уровня таурина, конечного продукта метаболизма серосодержащих аминокислот, но уровень метионина снижался в 1,95 раза, а уровень цистатионина не изменялся. Метионин, обеспечивающий процессы метилирования белков и нуклеиновых кислот, является одной из ключевых аминокислот, необходимых для иммунной активации Т-клеток [18]. Снижение уровня метионина в коже предполагает активацию его метаболизма: повышение уровня цистеина и далее таурина, что связано с развитием воспаления. Дефицит цистеина идентифицирован как фактор, ограничивающий скорость роста и пролиферации лимфоцитов, показана его роль в регуляции пролиферации Т-клеток.

В коже контрольных животных уровень Тау положительно коррелировал только с уровнем метионина ($r_s = 0,83$), что определяется их метаболической связью, но в коже крыс с острым АКД эта взаимосвязь отсутствует. В контрольной группе метионин находится в центре корреляционной сети, где проявляются его положительные взаимосвязи с гистидином ($r_s = 0,8$), цистатионином ($r_s = 0,83$), аланином ($r_s = 0,88$), карнозином ($r_s = 0,85$), таурином ($r_s = 0,83$), этаноламином ($r_s = 0,78$), лейцином ($r_s = 0,84$), изолейцином ($r_s = 0,86$) и орнитином ($r_s = 0,82$). Полное отсутствие корреляционных взаимосвязей метионина при остром АКД может быть доказательством значительных изменений его метаболизма в коже и, возможно, объясняется снижением его содержания как в коже, так и в плазме крови животных. Определенный вклад в эти нарушения вносит, по-видимому, лимфоцитарная инфильтрация кожи (результаты представлены ниже).

Таурин и его производное таурохлорамин участвуют в регуляции воспалительных процессов благодаря их способности ингибировать активность ядерного фактора κB (NF- κB), который индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, IL-8, IL-9 и IL-33, что приводит к повышению воспалительной кожной инфильтрации и высвобождению гистамина. Помимо противовоспалительного действия, таурин может обеспечивать регуляцию развития окислительного стресса в коже, поскольку влияет на экспрессию и активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [19]. Таурин стимулирует эпидермальный синтез липидов и является клеточным осморегулятором, участвующим в регуляции объема клеток кожи (кератиноцитов), в связи с чем повышение его концентрации в коже и крови можно рассматривать в том числе и как адаптивный ответ на усиленную трансэпидермальную потерю воды в результате повреждения рогового слоя и водно-жировой пленки при АКД. При развитии острого АКД в коже крыс появляются новые взаимосвязи уровня таурина – с глутамином ($r_s = 0,80$), серином ($r_s = 0,76$) и α -аминомасляной кислотой ($r_s = 0,80$), которые не характерны для кожи здоровых животных. Повышение уровня таурина может определяться активными превращениями серосодержащих аминокислот и являться следствием адаптационных механизмов, проявляющихся в коже при развитии воспаления.

Уровни аспарагиновой и глутаминовой кислот в коже крыс при остром АКД превышали контрольные значения, что, возможно, связано с повышением их синтеза или с торможением утилизации в цикле трикарбоновых кислот. Эти заменимые аминокислоты могут синтезироваться в реакциях трансаминирования из промежуточных продуктов цикла Кребса – α -кетоглутарата

и оксалоацетата; их уровень может повышаться при воспалении, показано повышение уровня аспарагина в мозге крыс при моделировании острой ишемии/реперфузии [20]. Аспарат – глюкогенная аминокислота; трансаминаза конвертирует аспарат в оксалоацетат, который может быть использован в цикле трикарбоновых кислот или глюконеогенезе. Глутамат и аспарат снижают выраженность окислительного стресса, повышая активность антиоксидантных ферментов и показатели системы иммунной защиты (регулируют уровни TGF- β 1, IL-10, TNF- α , IL-6 и IL-1 β), оптимизируют уровни аминокислот в крови [21, 22]. Развитие воспаления при остром АКД, по-видимому, сопровождается значительными изменениями метаболизма аспартата в коже, поскольку широкая корреляционная сеть, характерная для контрольной группы (с глутамином ($r_s = 0,80$), гистидином ($r_s = 0,86$), цистатионином ($r_s = 0,77$), треонином ($r_s = 0,86$), цитруллином ($r_s = 0,77$), аргинином ($r_s = 0,99$), ансеринном ($r_s = 0,85$), аланином ($r_s = 0,76$), α -аминомасляной кислотой ($r_s = 0,96$) и изолейцином ($r_s = 0,84$)), исчезает, а в группе с острым АКД проявляется корреляционная связь аспартата только с уровнем глутамата, что подтверждает тесную взаимосвязь метаболизма этих аминокислот (возможно, через реакции утилизации аммиака).

Уровень α -аминомасляной кислоты был снижен в коже крыс с контактным дерматитом в 1,7 раза по сравнению с таковым в группе контроль 1. Если рассматривать α -аминомасляную кислоту как продукт транссульфурирования, ее снижение может быть обусловлено активацией конечных реакций синтеза таурина. Выявлены положительные корреляционные связи α -аминомасляной кислоты с глутамином ($r_s = 0,8$) и таурином ($r_s = 0,8$) в группе с острым АКД. В коже крыс контрольной группы α -аминомасляная кислота коррелировала с большим количеством измеренных показателей, но эти взаимосвязи исчезали при развитии воспаления, за исключением корреляции с глутамином и появлением новой – с таурином. Глутамин рассматривается в качестве стимулятора биосинтеза коллагена в коже.

При остром АКД значительно снизилась концентрация ансерина (AnSer): если в контрольной группе уровень ансерина составлял 5,58 % от суммы аминокислот кожи, то при развитии воспаления – только 2,25 %. Ансерин – метилированное производное карнозина (возможно, его снижение связано с нарушением процессов метилирования на фоне снижения уровня метионина). Ансерин кожи крыс контрольных групп образует широкую корреляционную сеть из 13 аминокислот, в которой представлены: аспарагиновая кислота ($r_s = 0,85$), глутамин ($r_s = 0,97$), гистидин ($r_s = 0,85$), глицин ($r_s = 0,91$), треонин ($r_s = 0,91$), цитруллин ($r_s = 0,80$), аргинин ($r_s = 0,88$), аланин ($r_s = 0,78$), 3-метилгистидин ($r_s = -0,80$) и др. При остром АКД метаболизм ансерина значительно изменяется, о чем свидетельствуют не только снижение его содержания в коже, но и разрушение корреляционной сети (характерной для группы контроль), а также отрицательная корреляция с глутамином ($r_s = -0,76$), глицином ($r_s = -0,80$), аргинином ($r_s = -0,83$), этаноламином ($r_s = -0,83$). При остром АКД снижение синтеза ансерина может быть лимитировано низким уровнем метионина.

Содержание остальных аминокислот в коже не отличалось от контрольных значений (см. табл. 2). Корреляционные взаимосвязи для этих аминокислот, выявленные в контрольной группе, сохранялись или изменялись незначительно при остром АКД, что может свидетельствовать об отсутствии изменений их метаболизма. Наличие широких корреляционных сетей для аминокислот кожи – подтверждение четкой координации метаболизма аминокислот и их значимой регуляторной роли. Воспаление кожи при остром АКД вызывает значительные сдвиги в метаболизме аминокислот, о чем свидетельствуют изменение их уровня и нарушение корреляционных взаимодействий в контрольной группе (наиболее значимы они для лейцина, изолейцина, метионина, ансерина, аспарагина, α -аминомасляной кислоты). Нанесение основы (группа контроль 2) не влияло на изменение концентрации свободных аминокислот в коже по сравнению с группой контроль 1, но вызывало лишь незначительное снижение уровня карнозина.

Морфологические изменения в коже крыс при остром АКД. В контрольной группе крыс четко прослеживался эпидермис кожных покровов. Стратификация слоев эпидермиса была сохранена: определялся один слой базальных клеток, два-три ряда шиповатых клеток и один-два ряда клеточных пластинок зернистого слоя; весь эпидермальный пласт был сформирован четырьмя-шестью слоями клеток и покрыт умеренно выраженным роговым слоем (рис. 2, а, б). Признаков акантоза,

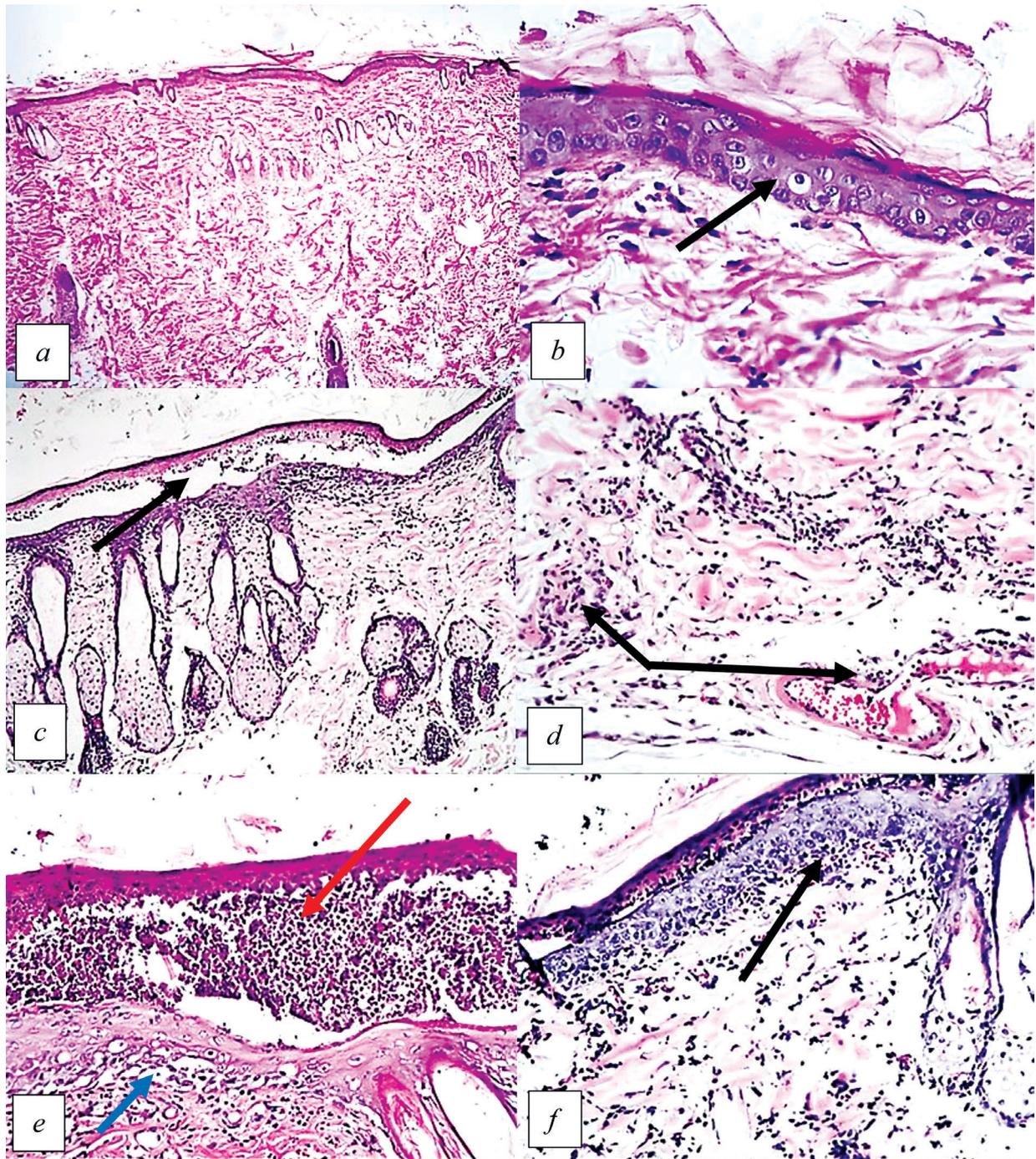


Рис. 2. Морфологическая структура кожи крыс контрольной группы (*a, b*) и группы животных с индуцированным острым аллергическим контактным дерматитом (*c-f*): *a* – кожный покров крыс контрольной группы, $\times 40$; *b* – послойное строение эпидермиса, единичные клетки шиповатого слоя с вакуольной дистрофией (стрелка), $\times 400$; *c* – тотальная «отслойка» эпидермиса с формированием буллы (стрелка), $\times 100$; *d* – периваскулярная инфильтрация дермы (стрелки), $\times 200$; *e* – спонгиоз в области базального слоя (синяя стрелка), инфильтрация сегментоядерными нейтрофилами в толще эпидермиса (красная стрелка), $\times 200$; *f* – экзоцитоз (стрелка), $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Morphological structure of the rat skin in the control group (*a, b*) and the group with induced acute allergic contact dermatitis (*c-f*), stained with hematoxylin and eosin: *a* – skin of control group rats, $\times 40$; *b* – layer-by-layer structure of epidermis, single cells of the spinous layer with vacuole dystrophy (arrow), $\times 400$; *c* – total “detachment” of epidermis with bulla formation (arrow), $\times 100$; *d* – perivascular infiltration of derma (arrows), $\times 200$; *e* – spongiosis in the basal layer area (blue arrow), infiltration with segmented neutrophils in the epidermis thickness (red arrow), $\times 200$; *f* – exocytosis (arrow), $\times 200$. Hematoxylin and eosin staining

паракератоза, акантолиза не отмечено. Границы шиповатых клеток были четко различимы, без признаков спонгиоза. В толще шиповатого слоя определялись единичные клетки с оптической пустой цитоплазмой (рис. 2, *b*). Дерма кожи была представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, коллагеновые волокна располагались параллельно эпидермальному пласту в поверхностных отделах дермы (субэпидермальный слой) и разнонаправленно – в глубоких зонах дермы (сетчатый слой, рис. 2, *a*). Придатки кожи были хорошо развиты. Толщина эпидермиса в данной группе составила $32,01 \pm 1,02$ мкм.

При микроскопическом исследовании кожи крыс в группе острого АКД выявлены отек дермы, неравномерный акантолиз как всего пласта эпидермиса, так и отдельных слоев – зернистого и рогового, а также формирование булл (рис. 2, *c*). Буллезная трансформация проявлялась отслойкой верхних слоев шиповатого слоя с накоплением интрадермально отечной жидкости, в которой определялась неравномерная инфильтрация лимфоцитами с примесью сегментоядерных нейтрофилов. Верхний слой шиповатого слоя был некротизирован, в зернистом слое отмечались некроз и выраженный кариопикноз ядер. В субэпителиальных отделах наблюдались увеличение количества капилляров (пролиферация сосудов), периваскулярная пролиферация фибробластов, утолщение и уплотнение расположения коллагеновых волокон дермы (формирование субэпидермального фиброза).

Воспалительная инфильтрация субэпидермальных зон умеренно выражена и состояла из лимфоцитов, единичных плазмочитов, макрофагов с примесью сегментоядерных нейтрофилов. В глубоких отделах дермы периваскулярная воспалительная инфильтрация слабо выражена и представлена лимфоцитами и единичными макрофагами (см. рис. 2, *d*). В отдельных случаях (2 из 6) отмечалась выраженная инфильтрация буллезного пространства сегментоядерными нейтрофилами с формированием пустул (рис. 2, *e*). В сохранившихся участках эпидермиса кожи крыс наблюдалась пролиферация клеток базального и шиповатого слоев, выявлены очагово-диффузный спонгиоз и акантолиз в нижних слоях эпителиального пласта (рис. 2, *e, f*). Спонгиоз распространялся до середины шиповатого слоя. Вакуольная дистрофия клеток более выражена, чем в контрольной группе, границы эпидермально-дермального перехода стерты. Внедрение лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в эпидермис отмечалось до клеток шиповатого слоя (экзоцитоз) (рис. 2, *f*).

Толщина сохраненного эпидермиса при остром аллергическом контактном дерматите составляла $54,37 \pm 1,28$ мкм, что в 1,6 раза превышало данный показатель в контрольной группе ($32,01 \pm 1,02$ мкм) ($p = 0,0001$).

Заключение. Установлено, что при экспериментальном остром АКД в коже крыс изменяется метаболизм 12 аминокислот: повышается содержание аминокислот с разветвленной углеродной цепью (валин, лейцин), а также лизина, фенилаланина, аспарагиновой и глутаминовой кислот и снижается уровень ароматических аминокислот (триптофана, тирозина), серосодержащих аминокислот – метионина, таурина, ансерина, а также α -аминомасляной кислоты. Разнонаправленные изменения уровней фенилаланина, тирозина и повышение соотношения фенилаланин/тирозин предполагает снижение активности фенилаланингидроксилазы. Активацию катаболизма триптофана на фоне повышения концентрации фенилаланина и снижения тирозина можно расценивать как признак повышения активности воспалительных процессов в коже при остром АКД. Увеличение соотношения метионин/таурин – свидетельство активации метаболизма серосодержащих аминокислот в коже, а повышение уровней таурина, валина, лейцина, а также аспарагина и глутамин, по-видимому, является проявлением защитных эффектов, учитывая их роль в регуляции иммунологических показателей, антиоксидантной системы, пролиферативной активности лимфоцитов. Только уровни валина, изолейцина и лизина в коже крыс с острым АКД отрицательно коррелировали с уровнем TNF-1 α крови, что предполагает их противовоспалительный эффект в коже.

Изменения метаболизма свободных аминокислот согласуются с выявленными при микроскопическом исследовании проявлениями острого воспалительного процесса в различных слоях кожи.

Полученные результаты свидетельствуют о связи между нарушением метаболизма аминокислот в коже и развитием острой фазы АКД. Возможно, положительный эффект в нормализации метаболизма аминокислот кожи и ее структуры при лечении будут оказывать не только препараты с противовоспалительным действием, но и аминокислоты как дополнение к таким препаратам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Atopic eczema: genetics or environment? / B. Wüthrich [et al.] // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2007. – Vol. 14, N 2. – P. 195–201.
2. Contact allergy: A review of current problems from a clinical perspective / W. Uter [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Publ. Health.* – 2018. – Vol. 15, N 6. – P. 1108. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061108>
3. Minimum standards on prevention, diagnosis and treatment of occupational and work-related skin diseases in Europe – position paper of the COST Action StanDerm (TD 1206) / J. H. Alfonso [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2017. – Vol. 31, suppl. 4. – P. 31–43. <https://doi.org/10.1111/jdv.14319>
4. Holeček, M. Branched-chain amino acids in health and disease: Metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements / M. Holeček // *Nutr. Metab. (Lond).* – 2018. – Vol. 15. – Art. 33. <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0271-1>
5. Plasma free amino acid profiles evaluate risk of metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia, and hypertension in a large Asian population / N. Yamaguchi [et al.] // *Environ. Health Prev. Med. Environ.* – 2017. – Vol. 22, N 1. – Art. 35. <https://doi.org/10.1186/s12199-017-0642-7>
6. Bi, X. Plasma-free amino acid profiles are predictors of cancer and diabetes development / X. Bi, C. J. Henry // *Nutr. Diabetes.* – 2017. – Vol. 7, N 3. – P. e249. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.55>
7. Blood serum metabolome of atopic dermatitis: Altered energy cycle and the markers of systemic inflammation / A. Ottas [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, N 11. – P. e0188580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188580>
8. Serum biomarkers of allergic contact dermatitis: A pilot study / A. Zinkevičienė [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 168, N 3. – P. 161–164. <https://doi.org/10.1159/000442749>
9. A multi-omics analysis reveals metabolic reprogramming in THP-1 cells upon treatment with the contact allergen DNCB / F. Mussotter [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 340. – P. 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.12.016>
10. Simonetta, F. Animal models of contact dermatitis [Electronic resource] / F. Simonetta, C. Bourgeois // *Contact Dermatitis* / ed. Y. S. Ro. – Mode of access: <http://dx.doi.org/10.5772/29462>. – Date of access: 27.06.2024.
11. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлением хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та.* – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551–556.
12. Functions and signaling pathways of amino acids in intestinal inflammation / F. He [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – Vol. 2018. – Art. ID 9171905. <https://doi.org/10.1155/2018/9171905>
13. A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor / J. Yu [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143, N 6. – P. 2108–2119.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.036>
14. Dysregulation of tryptophan catabolism at the host-skin microbiota interface in hidradenitis suppurativa / L. Guenin-Macé [et al.] // *JCI Insight.* – 2020. – Vol. 5, N 20. – P. e140598. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140598>
15. Immunomodulatory role of branched-chain amino acids / A. Bonvini [et al.] // *Nutr. Rev.* – 2018. – Vol. 76, N 11. – P. 840–856. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy037>
16. Coordinated modulation of energy metabolism and inflammation by branched-chain amino acids and fatty acids / Z. Ye [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11. – P. 617. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00617>
17. The components of Huang-Lian-Jie-Du-Decoction act synergistically to exert protective effects in a rat ischemic stroke model / Q. Zhang [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7. – P. 80872–80887. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12645>
18. Antigen receptor control of methionine metabolism in T cells / L. V. Sinclair [et al.] // *Elife.* – 2019. – Vol. 8. – P. e44210. <https://doi.org/10.7554/eLife.44210>
19. Marcinkiewicz, J. Taurine and inflammatory diseases / J. Marcinkiewicz, E. Kontny // *Amino Acids.* – 2014. – Vol. 46, N 1. – P. 7–20. <https://doi.org/10.1007/s00726-012-1361-4>
20. A NMR-based metabolomics approach to determine protective effect of a combination of multiple components derived from naodesheng on ischemic stroke rats / L. Luo [et al.] // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24, N 9. – Art. 1831. <http://doi.org/10.3390/molecules24091831>
21. Glutamate and aspartate alleviate testicular/epididymal oxidative stress by supporting antioxidant enzymes and immune defense systems in boars / W. Tang [et al.] // *Sci. China Life Sci.* – 2020. – Vol. 63, N 1. – P. 116–124. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9492-8>
22. Dietary supplementation with L-glutamate and L-aspartate alleviates oxidative stress in weaned piglets challenged with hydrogen peroxide / J. Duan [et al.] // *Amino Acids.* – 2016. – Vol. 48, N 1. – P. 53–64. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2065-3>

References

1. Wüthrich B., Cozzio A., Roll A., Senti G., Kündig T., Schmid-Grendelmeier P. Atopic eczema: genetics or environment? *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2007, vol. 14, no. 2, pp. 195–201.
2. Uter W., Werfel T., White I. R., Johansen J. D. Contact allergy: A review of current problems from a clinical perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2018, vol. 15, no. 6, p. 1108. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061108>
3. Alfonso J. H., Bauer A., Bensefa-Colas L., Boman A., Bubas M., Constandt L. [et al.]. Minimum standards on prevention, diagnosis and treatment of occupational and work-related skin diseases in Europe – position paper of the COST Action StanDerm (TD 1206). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2017, vol. 31, suppl. 4, pp. 31–43. <https://doi.org/10.1111/jdv.14319>
4. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutrition and Metabolism*, 2018, vol. 15, art. 33. <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0271-1>
5. Yamaguchi N., Mahbub M. H., Takahashi H., Hase R., Ishimaru Y., Sunagawa H. [et al.]. Plasma free amino acid profiles evaluate risk of metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia, and hypertension in a large Asian population. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2017, vol. 22, no. 1, art. 35. <https://doi.org/10.1186/s12199-017-0642-7>
6. Bi X., Henry C. J. Plasma-free amino acid profiles are predictors of cancer and diabetes development. *Nutrition and Diabetes*, 2017, vol. 7, no. 3, p. e249. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.55>
7. Ottas A., Fishman D., Okas T. L., Püssa T., Toomik P., Märtson A. [et al.]. Blood serum metabolome of atopic dermatitis: Altered energy cycle and the markers of systemic inflammation. *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, no. 11, p. e0188580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188580>
8. Zinkevičienė A., Kainov D., Lastauskienė E., Kvedarienė V., Bychkov D., Byrne M., Girkontaitė I. Serum biomarkers of allergic contact dermatitis: A pilot study. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2015, vol. 168, no. 3, pp. 161–164. <https://doi.org/10.1159/000442749>
9. Mussotter F., Potratz S., Budczies J., Luch A., Haase A. A multi-omics analysis reveals metabolic reprogramming in THP-1 cells upon treatment with the contact allergen DNCB. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2018, vol. 340, pp. 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.12.016>
10. Simonetta F., Bourgeois C. Animal models of contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/29462> (accessed 27.06.2024).
11. Doroshenko E. M., Snezhitskii V. A., Lelevich V. V. Structure of the pool of free amino acids and their derivatives in plasma of patients with ischemic heart disease and chronic *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University], 2017, vol. 15, no. 5, pp. 551–555 (in Russian).
12. He F., Wu C., Li P., Li N., Zhang D., Zhu Q., Ren W., Peng Y. Functions and signaling pathways of amino acids in intestinal inflammation. *BioMed Research International*, 2018, vol. 2018, art. ID 9171905. <https://doi.org/10.1155/2018/9171905>
13. Yu J., Luo Y., Zhu Z., Zhou Y., Sun L., Gao J., Sun J., Wang G., Yao X., Li W. A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, vol. 143, no. 6, pp. 2108–2119.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.036>
14. Guenin-Macé L., Morel J. D., Doisne J. M., Schiavo A., Boulet L., Mayau V. [et al.]. Dysregulation of tryptophan catabolism at the host-skin microbiota interface in hidradenitis suppurativa. *Journal of Clinical Investigation Insight*, 2020, vol. 5, no. 20, p. e140598. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140598>
15. Bonvini A., Coqueiro A. Y., Tirapegui J., Calder P. C., Rogero M. M. Immunomodulatory role of branched-chain amino acids. *Nutrition Reviews*, 2018, vol. 76, no. 11, pp. 840–856. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy037>
16. Ye Z., Wang S., Zhang C., Zhao Y. Coordinated modulation of energy metabolism and inflammation by branched-chain amino acids and fatty acids. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2020, vol. 11, no. 617. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00617>
17. Zhang Q., Wang J., Zhang C., Liao S., Li P. [et al.]. The components of Huang-Lian-Jie-Du-Decoction act synergistically to exert protective effects in a rat ischemic stroke model. *Oncotarget*, 2016, vol. 7, no. 49, pp. 80872–80887. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12645>
18. Sinclair L., Howden A., Brenes A., Spinelli L., Hukelmann J., Macintyre A. N. [et al.]. Antigen receptor control of methionine metabolism in T cells. *Elife*, 2019, vol. 8, p. e44210. <https://doi.org/10.7554/eLife.44210>
19. Marcinkiewicz J., Kontny E. Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids*, 2014, vol. 46, no. 1, pp. 7–20. <https://doi.org/10.1007/s00726-012-1361-4>
20. Luo L., Kang J., He Q., Qi Y., Chen X., Wang S., Liang S. A NMR-based metabolomics approach to determine protective effect of a combination of multiple components derived from naodesheng on ischemic stroke rats. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 9, art. 1831. <https://doi.org/10.3390/molecules24091831>
21. Tang W., Wu J., Jin S., He L., Lin Q., Luo F., He X., Feng Y., He B., Bing P., Li T., Yin Y. Glutamate and aspartate alleviate testicular/epididymal oxidative stress by supporting antioxidant enzymes and immune defense systems in boars. *Science China. Life Sciences*, 2020, vol. 63, no. 1, pp. 116–124. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9492-8>
22. Duan J., Yin J., Ren W., Liu T., Cui Z., Huang X. [et al.]. Dietary supplementation with L-glutamate and L-aspartate alleviates oxidative stress in weaned piglets challenged with hydrogen peroxide. *Amino Acids*, 2016, vol. 48, no. 1, pp. 53–64. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2065-3>

Информация об авторах

Чумаченко Мария Сергеевна – ст. преподаватель. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-5333-4109>. E-mail: Chumachenkomaria19@gmail.com

Корик Елена Олеговна – канд. биол. наук, доцент. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-7888-4518>. E-mail: elkorik@gmail.com

Рябцева Светлана Николаевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>. E-mail: sveta.rjabceva@tut.by

Семак Игорь Викторович – канд. биол. наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-9430-8492>. E-mail: semak@bsu.by

Information about the authors

Maria S. Chumachenko – Senior Lecturer. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-5333-4109>. E-mail: Chumachenkomaria19@gmail.com

Elena O. Korik – Ph. D. (Biol.), Associate Professor. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-7888-4518>. E-mail: elkorik@gmail.com

Svetlana N. Rjabceva – Ph. D. (Med.), Leading Researcher, Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>. E-mail: sveta.rjabceva@tut.by

Igor V. Semak – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-9430-8492>. E-mail: semak@bsu.by