

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



На правах рукописи

КИБАЛИНА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ЭФФЕРЕНТНЫЕ ЗВЕНЬЯ АУТОИММУННОГО ПАТОГЕНЕЗА
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

3.3.3. Патологическая физиология
(медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Намжил Намзатович Цыбиков

Чита – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Раздел диссертации	Страница
ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1. Атопический дерматит: основные звенья этиопатогенеза, особенности клинических проявлений, терапия.....	21
1.2. Роль эластиновых и коллагеновых волокон I и III типов в норме и при воспалительных процессах.....	34
1.3. Роль цитокинов в патогенезе атопического дерматита.....	36
1.4. Роль хемокинов в патогенезе атопического дерматита.....	39
1.5. Роль нейтрофилов и внеклеточных нейтрофильных ловушек в развитии воспалительных изменений кожи	48
1.6. Роль эндотелина-1 в развитии воспалительных реакций кожи.....	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.1. Характеристика групп больных атопическим дерматитом согласно шкале SCORAD, определение дермографизма и интенсивности зуда с помощью визуальной аналоговой шкалы.....	51
2.2. Методы получения биологического материала.....	54
2.3. Исследование показателей методом проточной цитофлуориметрии.....	55
2.4. Исследование уровня отдельных БАВ методом ИФА.....	56
2.5. Исследование внеклеточных нейтрофильных ловушек в мазке-отпечатке методом световой микроскопии.....	56
2.6. Исследование субпопуляции лимфоцитов в кожном экссудате.....	57
2.7. Экспериментальное исследование <i>in vitro</i> : изучение активации фенотипов лимфоцитов аутоантителами класса IgG к эластину, выделенными из иммунных комплексов больных атопическим дерматитом.	58

2.8. Методы статистической обработки данных.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	61
3.1. Клиническая характеристика больных атопическим дерматитом.....	61
3.2. Динамика уровня хемокина MCP-1/CCL2 в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите.....	66
3.3. Динамика уровня хемокина RANTES/CCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите.....	70
3.4. Динамика уровня хемокина Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите.....	74
3.5. Динамика уровня хемокина TARC/CCL17 в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите.....	79
3.6. Динамика уровня хемокина MIP-1 α /CCL3 в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите.....	83
3.7. Динамика уровня хемокина MIP-1 β /CCL4 в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите.....	87
3.8. Динамика уровня хемокина MIP-3 α /CCL20 в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите.....	91
3.9. Динамика уровня хемокина IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите.....	95
3.10. Динамика уровня хемокина MIG/CXCL9 в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите.....	99
3.11. Динамика уровня хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите.....	103
3.12. Динамика уровня хемокина GRO α /CXCL1 в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите.....	107
3.13. Динамика уровня хемокина I-TAC/CXCL11 в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите.....	111

3.14. Динамика уровня хемокина IL-8/CXCL8 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите.....	115
3.15. Уровень аутоантител класса IgG к эластину в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите.....	119
3.16. Уровень аутоантител класса IgG к коллагену I типа в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите.....	123
3.17. Уровень аутоантител класса IgG к коллагену III типа в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите.....	127
3.18. Динамика уровня Толл-подобных рецепторов при atopическом дерматите.....	131
3.19. Динамика уровня α -дефензинов в сыворотке крови при atopическом дерматите.....	136
3.20. Динамика уровня эндотелина-1 в сыворотке крови при atopическом дерматите.....	139
3.21. Экспрессия внеклеточных нейтрофильных ловушек при atopическом дерматите.....	142
ГЛАВА 4. ФЕНОТИПЫ ЛИМФОЦИТОВ И ИХ КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ В КОЖНОМ ЭКССУДАТЕ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ.....	145
4.1. Фенотипы лимфоцитов в кожном экссудате при atopическом дерматите.....	145
4.2. Экспериментальное исследование <i>in vitro</i> : активация фенотипов лимфоцитов аутоантителами класса IgG к эластину, выделенными из иммунных комплексов больных atopическим дерматитом.....	161
4.3. Корреляционные взаимосвязи субпопуляций лимфоцитов в кожном экссудате при atopическом дерматите.....	163

ГЛАВА 5. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОТОБРАЖЕНИЕ ВКЛАДА ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	172
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ.....	203
ВЫВОДЫ.....	227
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	230
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	231
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	232
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	235

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [2, 8, 10, 67, 93, 107, 178]. Заболевание выявляется повсеместно и способно поражать людей разных возрастных групп [2, 8, 11, 14, 67, 93, 107, 178, 212, 354]. Для дерматоза характерен дебют в раннем детском возрасте, быстрая трансформация из острого процесса в хронический, длительные рецидивы, способствующие усугублению тяжести патологического процесса [2, 3, 5, 9, 34, 67, 80, 93, 107, 135, 137, 151, 146, 178, 248]. АтД может за короткий период времени осложниться вторичным инфицированием, развитием тяжелых форм с торпидностью к стандартной терапии, что непосредственно влияет на качество жизни как самого пациента, так и его семьи [2, 3, 12, 16, 25, 74, 151, 152, 154, 178, 243, 340, 342, 345, 413]. Факторы, обуславливающие актуальность проблемы, привлекают пристальное внимание к более глубокому изучению патогенеза АтД [3, 67, 93, 107, 155, 178, 370, 377, 392].

Согласно современным литературным данным, АтД составляет от 20% до 40% среди всех кожных патологий [3, 67, 79, 93, 234, 414, 416]. В детском возрасте распространенность АтД значительно превышает показатели среди взрослого населения [3, 25, 67, 93, 234, 251]. Заболеваемость АтД в России в 2018 году составила 188,2 случаев на 100 000 населения [67, 79, 93, 251]. Распространенность АтД – 426,3 случаев на 100 000 всего населения [67, 79]. Ежегодно наблюдается рост заболеваемости и распространенности в мире во всех возрастных группах [2, 67, 93, 178, 216, 234, 313, 370, 413, 416, 426]. Согласно унифицированным статистическим отчетам ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер»

Министерства здравоохранения Забайкальского края (г. Чита) за период с 2019 года по 2021 год регистрируются случаи заболеваемости АтД среди всех возрастных групп населения. Так, среди населения в возрасте от 15 до 17 лет в 2019 году зарегистрирован 71 случай заболевания АтД (184,7 случая на 100 000 населения), в 2020 году – 101 случай (253,5 случая на 100 000 населения), а в 2021 году выявлено 85 случаев (213,3 случая на 100 000 населения). Среди населения Забайкальского края в возрасте старше 18 лет показатель распространенности АтД за отчетный период имеет тенденцию к росту с резким снижением в 2021 году. Так, интенсивный показатель АтД в 2019 году составил 35,8%, в 2020 году – 39,5%, а в 2021 году – 30,0%.

АтД может протекать как монозаболевание или в сочетании с аллергическим ринитом, аллергическим конъюнктивитом или бронхиальной астмой [2, 67, 93, 211, 216, 217, 313, 411, 426, 434, 440].

Этиология заболевания до конца не выяснена, и этот факт неоспоримо влияет на тактику ведения и лечения больных АтД, непосредственно ухудшая качество жизни пациента, его психосоматический статус и социальную адаптацию [67, 93, 107, 178, 342, 436]. Так как заболевание генетически детерминированное, то основные проявления генетической предрасположенности на сегодняшний день заключаются в мутации гена филаггрина, реализующего барьерную функцию кожи, и в отягощенном семейном аллергологическом анамнезе [2, 67, 93, 314, 335, 421, 422, 451]. Доминирующее значение в активации генетической предрасположенности имеют многочисленные факторы окружающей среды – алиментарные, пылевые, пыльцевые, бактериальные и другие триггеры [67, 92, 93, 124, 209, 230, 240, 271, 277, 311, 338, 385, 387, 388, 390, 392, 432].

Патогенез АтД длительно изучается исследователями разных стран, выявлены многочисленные звенья патологического процесса, однако в современных литературных источниках много противоречивой информации и с появлением новых данных имеющаяся информация становится неактуальной [10, 11, 14, 200]. На сегодняшний день основное звено патогенеза АтД заключается в иммунных нарушениях, проявляющихся в дисбалансе между Т-хелперами 1 типа и

2 типов с характерным цитокиновым профилем, соответствующим острому или хроническому процессу [67, 93, 255, 301]. Наиболее значимыми цитокинами, влияющими на формирование АтД, считаются IL-4, IL-13, IFN- γ и антитела класса IgE [4, 5, 67, 93, 301, 464]. Однако до сих пор неизвестно основное звено патогенеза и точный механизм хронизации при АтД [2, 44].

Выявлена аутореактивность кожи у пациентов с АтД, обусловленная взаимодействием аутоантител класса IgE с белком Homs1 в эпидермисе с формированием иммунных комплексов и активацией Fc ϵ RI на иммунокомпетентных клетках [4, 5, 214, 405]. Не исключено развитие антителозависимой клеточной цитотоксичности, при которой образуются аутоантитела класса IgG к кератиноцитам, что подтверждается скоплением гранулоцитов в коже при гистологических исследованиях, при этом аутоантитела могут блокировать рецепторы, изменять фенотип клеток кожи, способствуя развитию апоптоза и миграции иммунокомпетентных клеток [4].

В последние годы появилось много новых данных о патогенетических звеньях АтД, однако в современной литературе крайне мало информации об аутоиммунном патогенезе АтД, корреляционной взаимосвязи цитокинов в системном кровотоке и патологическом кожном процессе, не описан механизм хронизации. Учитывая отсутствие этиотропной терапии, единой классификации и специфического диагностического критерия АтД, решение данных вопросов имеет основополагающее значение для исследования патогенетических звеньев, что непосредственно оказывает влияние на алгоритм диагностических мероприятий и тактику терапии заболевания с целью улучшения качества жизни пациентов и их социальной адаптации [2, 67, 70, 93, 178, 187, 243, 259, 419, 460].

Степень разработанности темы

Первооткрывателем АтД был ученый J. V. Helmont в 1607 году [93, 220, 223, 439]. Он описал основные проявления дерматоза, обозначил его связь с бронхиальной астмой [93].

В 1882 году Е. Бенъе впервые систематизировал известную на тот период времени информацию об АтД, создав описательную классификацию клинических проявлений заболевания [67, 93, 439].

Лишь в 1923 году ученые А. Ф. Соса и Р. А. Кооке предположили роль наследственной предрасположенности в развитии АтД и стали новаторами изучения патогенеза данного заболевания [439]. В многочисленных экспериментах они выявили роль антител при АтД и стали основоположниками изучения иммунной системы, описавшими роль алиментарных факторов в патогенезе заболевания. Согласно актуальным научным данным, в основе патогенеза АтД лежат два генетически детерминированных механизма – нарушение иммунной функции и мутация гена филаггрина, обеспечивающего барьер кожи [2, 67, 93, 178, 215, 314, 335, 452]. Исследователи предполагают, что генетически детерминированы не только иммунные нарушения, но и неиммунные проявления [2, 3, 10, 11, 14, 93, 178]. Современные генно-инженерные технологии помогли выявить локусы хромосом (1q21, 3q21, 3p26, 5q, 16q, 17q25 и другие), имеющие взаимосвязь с АтД [93]. Проявлениям генетической предрасположенности способствуют нарушения барьерных свойств и пенетрация в кожу аллергенов, микроорганизмов, вирусов и других триггерных факторов [2, 93, 178, 418].

В 1980 году J. M. Hanifin и G. Rajka систематизировали основные и дополнительные клинические диагностические критерии АтД [2, 67, 93, 461]. Однако до сих пор из-за вариабельности патогенетических звеньев АтД не разработан четкий алгоритм диагностических мероприятий и отсутствуют специфические лабораторные критерии заболевания [67, 93, 200]. В нормативных документах вся диагностика базируется лишь на клиническом осмотре и полноценном сборе анамнеза [2, 67, 93, 200].

Существенный вклад в изучение АтД внес Л.В. Лусс в 1998 году, впервые описавший дисбаланс между Т-хелперами 1 типа и Т-хелперами 2 типа, определивший маркер заболевания в виде IgE [3, 67, 93, 439, 456, 464]. Однако современные исследователи выявили, что у части пациентов с АтД уровень IgE остается в норме и в основе заболевания не всегда лежит 1 тип аллергических

реакций [2, 10, 11, 67, 93, 178, 220, 223, 464]. Но в трудах этих ученых абсолютно не рассматриваются механизмы хронизации заболевания, ведь АтД, начинаясь в младенчестве, может спонтанно регрессировать в детском возрасте, а может сопутствовать пациенту всю жизнь [67, 93, 220, 223, 243].

Значительная часть современных исследований представляет изучение цитокинового профиля в сыворотке крови у пациентов с АтД, не учитывая локальные местные изменения в кожном покрове [15]. Хотя подробно исследована микробиота кожи и роль *Dermatophagoides pteronyssimus*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* в развитии АтД [12, 16, 151, 154, 155, 156].

В последние годы для исследователей приобрела актуальность тема аутореактивности в патогенезе АтД [67, 93, 107]. А в качестве триггерного фактора определена микробиота, запускающая каскад иммунных реакций и инициирующая воспалительный процесс [67, 93]. Известно, что Т-хелперы 17 типа, выявленные при АтД, продуцируя IL-17 и IL-22, могут способствовать развитию аутоиммунных реакций [15, 120, 431]. Однако несмотря на актуальность темы и многочисленные исследования, проводимые в разных странах, остаются белые пятна в изучении иммунного гомеостаза у пациентов с АтД, и с каждым новым открытием подвергаются сомнению предыдущие достижения.

На сегодняшний день изучение патогенетических звеньев АтД и разработка этиотропного лечения пациентов остаются актуальными. Безусловно, исследование этиологии и изучение иммунных процессов при АтД приведет к таргетному лечению данного заболевания.

Цель исследования

Создать концепцию аутоиммунного патогенеза атопического дерматита на основании результатов исследования закономерностей молекулярно-клеточных сдвигов в системном и местном гомеостазе.

Задачи исследования

1. Определить динамику хемокинов (MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3, MIP1 β /CCL4, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-3 α /CCL20, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, IL-8/CXCL8, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11) в сыворотке крови у подростков и взрослых в стадию обострения и ремиссии при ограниченной и распространенной формах atopического дерматита.

2. Исследовать мозаику хемокинов (MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3, MIP1 β /CCL4, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-3 α /CCL20, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, IL-8/CXCL8, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11) в кожном экссудате у подростков и взрослых в стадию обострения при ограниченном и распространенном atopическом дерматите.

3. Изучить уровень аутоантител класса IgG к эластину и коллагену I и III типов в сыворотке крови у подростков и взрослых в период обострения и ремиссии ограниченной и распространенной форм atopического дерматита и их участие в активации субпопуляций лимфоцитов в экспериментальном исследовании *in vitro*.

4. Определить уровень аутоантител класса IgG к эластину и коллагену I и III типов в кожном экссудате при обострении ограниченной и распространенной форм atopического дерматита у взрослых пациентов и подростков.

5. Оценить уровень экспрессии TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) и TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторов моноцитов, выделенных из крови у пациентов с ограниченным и распространенным atopическим дерматитом в стадию обострения и ремиссии.

6. Определить уровень α -дефензинов и эндотелина-1 в сыворотке крови в период обострения и ремиссии при ограниченной и распространенной формах atopического дерматита у подростков и взрослых.

7. Изучить экспрессию внеклеточных нейтрофильных ловушек в мазке-отпечатке *in situ* у подростков и взрослых в стадию обострения ограниченной и распространенной форм atopического дерматита.

8. Определить иммунофенотип лимфоцитов, мигрирующих в воспалительный экссудат в стадию обострения ограниченной и распространенной форм атопического дерматита у подростков и взрослых.

9. Исследовать вклад изучаемых показателей в формирование аутоиммунного патогенеза атопического дерматита и построить математическую модель прогнозирования риска развития рецидива заболевания.

Научная новизна

Впервые выявлено, что в патогенезе атопического дерматита пусковым фактором являются аутоантитела класса IgG к эластину, коллагену I и III типов как в сыворотке крови, так и, особенно, в воспалительном кожном экссудате, которые формируют аутоиммунный компонент механизма развития дерматоза.

Доказано, что хемокины MCP-1/CCL2, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10 являются эфферентными звеньями обострения в местном кожном патологическом процессе при атопическом дерматите и участвуют в механизме формирования хронического течения заболевания.

Впервые установлено, что динамика концентрации аутоантител класса IgG к эластину и коллагену I и III типов на системном уровне выше, чем в патологическом кожном очаге.

Впервые определен иммунофенотип лимфоцитов в кожном экссудате при атопическом дерматите, включающий активированные Т-лимфоциты (CD3+CD19- HLA DR+), Т-хелперы (CD3+CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), Т-NK-киллеры (CD3+CD16+CD56+), естественные киллеры (NK) (CD3-CD16+CD56+), NK-киллеры позитивные по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+).

Выявлено, что в формировании патологического кожного процесса при атопическом дерматите участвуют Т-NK киллеры (CD3+CD16+CD56+), естественные киллеры (NK) (CD3-CD16+CD56+), NK-киллеры позитивные по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+).

Впервые в онтогенетическом аспекте при atopическом дерматите представлена разнонаправленная мозаика хемокинов Eotaxin/CCL11, MIP-1 α /CCL3, MIP-3 α /CCL20, ENA-78/CXCL5, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIP1 β /CCL4 и однонаправленная динамика IP-10/CXCL10, MIG/CXCL9, GRO α /CXCL1, IL-8/CXCL8.

Впервые выявлено, что у подростков и взрослых уровень аутоантител класса IgG к эластину, коллагену I и III типов значительно ниже в воспалительном экссудате, чем в сыворотке крови как при ограниченном, так и при распространенном atopическом дерматите.

Доказано, что при atopическом дерматите образование аутоантител класса IgG к эластину, коллагену I и III типов запускает процесс рекрутизации естественных киллеров (NK) (CD3-CD16+CD56+), NK-киллеров позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) при участии хемокина IP-10/CXCL10. Кроме того, доказано, что за хемотаксис нейтрофилов в патологический кожный процесс при atopическом дерматите ответственны хемокины GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, MCP-1/CCL2.

Впервые установлено, что причиной рецидива atopического дерматита является изменение уровня экспрессии TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторов и концентрации хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови.

Впервые представлена концепция аутоиммунного патогенеза atopического дерматита, построенная на собственных данных с учетом динамики показателей, приоритетными среди которых являются аутоантитела класса IgG к эластину, коллагену I и III типов, естественные киллеры (NK) (CD3-CD16+CD56+), Т-NK-киллеры (CD3+CD16+CD56+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), хемокины MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10 и MIG/CXCL9, внеклеточные нейтрофильные ловушки.

В рамках исследования разработаны патенты на изобретения, позволяющие на основании полученных результатов осуществлять персонафицированное прогнозирование риска развития atopического дерматита и вероятность формирования инфекционных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

В данной работе освещены новые аспекты аутоиммунного патогенеза атопического дерматита, аутореактивности кожи и формирования хронического течения заболевания, что имеет фундаментальное значение.

Представлены не только основные звенья аутоиммунного патогенеза атопического дерматита, но и механизмы взаимодействия изучаемых показателей (аутоантитела класса IgG к эластину и коллагену I и III типов, субпопуляции лимфоцитов, хемокины MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-3 α /CCL20, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, IL-8/CXCL8, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, эндотелин-1, α -дефензины, Толл-подобные рецепторы, внеклеточные нейтрофильные ловушки) на основе их корреляционных взаимосвязей, расширены представления об их роли в патогенезе атопического дерматита как на системном уровне, так и в формировании местного патологического кожного процесса, что вносит коррективы в современную теорию развития атопического дерматита. Кроме этого, в экспериментальном исследовании *in vitro* доказана активация субпопуляций лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+, CD3+CD8+) аутоантителами класса IgG к эластину.

В случае рецидива атопического дерматита с высокой концентрацией аутоантител класса IgG к эластину и коллагену I и III типов рекомендуется добавить в схему лечения проведение плазмафереза с целью элиминации избыточного количества названных белков и иммунных комплексов.

Разработана математическая модель прогнозирования риска рецидива атопического дерматита на основании определения уровня экспрессии TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) и концентрации хемокина ENA-78/CXCL5, позволяющая персонафицированно определить вероятность развития обострения заболевания.

Методология и методы исследования

Проведено анкетирование 1284 пациентов с диагнозом атопический дерматит, обратившихся за медицинской помощью в ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Забайкальского края в г. Чите в период с 2014 по 2021 год. Согласно критериям включения и исключения, забор биологического материала для исследования выполнен у 160 пациентов, которые были распределены в две равные группы (подростки и взрослые) и две подгруппы по 40 человек в каждой (пациенты с ограниченным и распространенным кожным процессом). Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев.

Исследована динамика изучаемых показателей в сыворотке крови (хемокины MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-3 α /CCL20, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, IL-8/CXCL8, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, аутоантитела класса IgG к эластину и коллагену I и III типов, эндотелин-1, α -дефензины), в цельной крови (экспрессия Толл-подобных рецепторов на моноцитах), в кожном экссудате, в том числе, полученном методом «кожного окна» (хемокины MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-3 α /CCL20, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, IL-8/CXCL8, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, аутоантитела класса IgG к эластину и коллагену I и III типов, субпопуляции лимфоцитов), в мазках-отпечатках с поверхности патологического очага (нейтрофилы с сегментированным и недифференцированным ядром, внеклеточные нейтрофильные ловушки).

В исследовании применялись лабораторные методы (проточная цитофлуориметрия, ИФА, мультиплексный анализ, метод световой микроскопии) и статистические методы исследования (пакеты статистического анализа прикладных программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics Version 25.0; для анализа полученных данных использовали критерий Шапиро-Уилка, U-критерий Манна-

Уитни и Вилкоксона, дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, ранговую корреляцию по Спирмену, факторный анализ методом главных компонент).

Проведено экспериментальное исследование *in vitro*, заключающееся в изучении влияния аутоантител класса IgG к эластину, выделенных из иммунных комплексов больных АтД, на активацию субпопуляций донорских лимфоцитов.

На основе полученных данных создана концепция аутоиммунного патогенеза АтД и с помощью пошагового подбора переменных построена логистическая регрессионная модель прогнозирования риска развития рецидива АтД с подсчетом отношения шансов и проверкой предсказательных свойств модели с помощью построения графика ROC-кривой.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведен тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, представленный в виде обзора литературы. Автор непосредственно участвовала в организации и выполнении исследований по всем разделам диссертации: анкетирование и отбор пациентов, формирование клинических групп, забор биологического материала для исследования, проведение обследования и назначение лечения больным, а также наблюдение их в процессе исследования. Автор провела анализ полученных данных, проанализировала и систематизировала результаты не только клинического обследования больных АтД, но и полученные лабораторные данные, в том числе при экспериментальном исследовании, определила и обосновала выявленные корреляционные связи между изучаемыми показателями, сформулировала концепцию исследования, научные положения работы и выводы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Дисбаланс концентрации хемокинов MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5,

MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите приводит к формированию иммунопатологических нарушений, в том числе аутоиммунных, с рекрутизацией провоспалительных клеток, альтерацией компонентов кожи, экссудацией и пролиферацией с формированием хронического воспаления, протекающего с ремиссиями и рецидивами.

2. Центральным звеном в патогенезе atopического дерматита являются аутоантитела класса IgG к эластину, коллагену I и III типов, резко возрастающие в период обострения в сыворотке крови и практически исчезающие в кожном экссудате, что свидетельствует о формировании иммунных комплексов *in situ* с возникновением порочного круга и пролонгацией воспаления.

3. В механизме хронизации atopического дерматита участвуют аутоантитела класса IgG к эластину, коллагену I и III типов, цитотоксические T-лимфоциты (CD3+CD8+), T-NK киллеры (CD3+CD16+CD56+), естественные киллеры (NK) (CD3-CD16+CD56+), TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторы, хемокины GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10 и MIG/CXCL9, при этом риск развития рецидива заболевания зависит от концентрации хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови и уровня экспрессии TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторов.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты исследования внедрены в структуру основной образовательной программы высшего образования на кафедрах патологической физиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, а разработанные патенты – в лечебно-диагностическую работу ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Забайкальского края (г. Чита).

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования можно считать достоверными, что подтверждается достаточным объёмом проводимого исследования и использованием соответствующих методов статистической обработки и анализа. Локальный этический комитет ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России одобрил протокол исследования № 92 от 29 октября 2018 года. Тема исследования запланирована и утверждена на заседании Ученого Совета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России 15 января 2019 года, протокол № 5. Номер государственной регистрации РК 040(11) АААА-А17-117030310232-5.

Результаты исследования доложены на X Международной научно-практической конференции «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» (Чита, 2019); Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, Сеченовский Университет, 2019); Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии» (Чита, 2020); 14 Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2021); Международной научно-практической конференции «Информация как двигатель научного прогресса» (Таганрог, 2021); Международной научно-практической конференции «Наука. Технологии. Инновации» (Стерлитамак, 2021); Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии» (Чита, 2021); VII Международной научно-практической конференции: «Современное состояние и перспективы развития науки и образования: проблемы и решения» (Анапа, 2022); XX Международной научно-практической конференции «Научные исследования молодых ученых» (Пенза, 2022); Международном научном форуме «Наука и Инновации – современные концепции» (Москва, 2022); VII Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки и практики и перспективы их решений» (Анапа, 2022); Всероссийской научно-практической конференции «Научные исследования и современное образование»

(Чебоксары, 2022); XXII Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки и образования» (Пенза, 2022); VII Международной научно-практической конференции: «Наука в современном мире: результаты исследований и открытий» (Анапа, 2022); Общероссийском научно-практическом мероприятии «Эстафета вузовской науки – 2022» в рамках Международного медицинского форума «Вузовская наука. Инновации»: платформа – клинические исследования в иммунологии, проект – «Клинико-лабораторное обоснование аутоиммунного звена патогенеза атопического дерматита», 3 место (Москва, Сеченовский Университет, 2022); Международной научной конференции «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration» («Научные исследования стран ШОС: синергия и интеграция») (Пекин, КНР, 2022).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология. Результаты проведённого исследования соответствуют области исследования специальности.

Публикации

По материалам диссертации опубликована 31 научная работа, из них в ведущих научных рецензируемых журналах, входящих в список, определенный Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов работ на соискание ученой степени доктора наук – 9, в том числе в отечественных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus Q4) – 4, публикации в зарубежных журналах (Scopus Q2) – 3, оформлены 3 патента на изобретения.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 292 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, выводов и списка литературы, включающего 466 источников, из которых 193 отечественных и 273 иностранных. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами и 74 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Атопический дерматит: этиология, основные звенья патогенеза, особенности клинических проявлений, терапия

Этиопатогенез АтД полностью не изучен. Среди провоцирующих развитие АтД причин наиболее изученными являются экзогенные триггерные факторы [2, 67, 92, 93, 124, 209, 271, 338, 385, 387, 388, 390, 392, 432]. Распространенной причиной заболевания считается сенсibilизация к аллергенам различного генеза – пищевым, эпидермальным, бытовым, пылевым, пыльцевым и другим [67, 91, 92, 93, 124, 178, 261, 271, 385, 387, 388, 390, 392, 427, 433, 442]. Описана роль неаллергенных факторов в развитии АтД [67, 93, 209, 338, 378, 432]. К ним относят психоэмоциональные нагрузки, лабильность метеоситуаций, неблагоприятную экологическую обстановку, погрешности в диете, нерациональный уход за кожей [2, 67, 93, 242, 341, 443]. Провоцировать развитие АтД могут продукты питания (ягоды, грибы, алкоголь, клубника и другие), являющиеся гистаминолибераторами [2, 67, 93, 170, 178, 261, 265, 392]. В каждом возрастном периоде манифестация АтД связана с разными провоцирующими факторами [10, 11, 67, 78, 92, 93, 103, 124, 163, 173]. В детском периоде влияют алиментарные причины, в подростковом – психоэмоциональные, у взрослых негативно сказываются стрессовые и социальные факторы [2, 3, 67, 93, 178, 209, 261, 264, 338, 385, 392, 393]. Однако в большинстве клинических случаев нельзя проследить четкую связь между триггером и развитием дерматоза [67, 93, 303, 371]. На эндогенные причины заболевания ученые обратили внимание около 20 лет назад [93]. На современном этапе изучения патогенеза АтД к ним относят патологии желудочно-кишечного тракта, эндокринно-обменные нарушения, дисфункции нервной системы, иммунные патологии [3, 25, 45, 67, 93, 95, 96, 127, 159, 209, 338, 432]. В современных литературных источниках описаны не только аллергические и

псевдоаллергические, но и иммунные и неиммунные механизмы развития АтД [2, 3, 25, 67, 93, 178, 217, 449].

По данным современной литературы, АтД является генетически детерминированным заболеванием и на сегодняшний день насчитывается больше 20 генов, ответственных за наследственную предрасположенность к атопии [2, 4, 67, 93, 178, 314, 335, 452]. Выявлены локусы хромосом 1q21, 3q21, 3p26, 5q, 16q, 17q25, 20p, несущие признаки атопических проявлений. Генетическая предрасположенность к АтД обусловлена значительным количеством факторов, влияющих на развитие системного или локального иммунного ответа. Обозначены риски наследования предрасположенности к АтД и его проявления [2, 4, 5, 9, 67, 93, 162, 314, 335, 418, 452]. Высок риск наследования предрасположенности к АтД по материнской линии (аутосомно-доминантный вариант по полигенному типу), но еще большая вероятность наследования при заболевании обоих родителей – до 80% [10, 11, 67, 93]. Доказано, что наличие атопических заболеваний у сибсов или родителей многократно увеличивает риск развития тяжелого АтД у ребенка [2, 10, 11, 67, 93, 178]. Выявлено, что генетически детерминированными являются не только иммунные процессы, но и неиммунные механизмы [93, 162, 172].

Особое значение в развитии атопии отводится локусам IL-4 кластера на хромосоме 5q31-33, IL-13 (Chr 5q) и их полиморфным рецепторам (Chr 16 и Chr X), IL-3 и IL-5 [4, 93]. Перечисленные цитокины способны взаимодействовать с Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, фибробластами и кератиноцитами. В патогенезе атопии важная роль принадлежит функциональной мутации промотера хемокина RANTES/CCL5. Описаны гены-кандидаты ADAM33, регулирующие активность Т-клеток, кластеров хромосом 5q, 6p, 11q13, 12q15-24.1, 14q, однако их значение до конца не изучено [4, 10, 93]. В локусах хромосомы 5q32 определен ген SPINK-5 (кодирующий синтезирующийся в эпидермисе лимфоэпителиальный ингибитор сериновых протеаз), принимающий участие в отшелушивании роговых чешуек и воспалительных реакциях [67, 93]. Выявлено, что у пациентов с генотипами S3247X, R501X, R2447X формируется фолликулярный кератоз и патологически выраженная исчерченность кожи ладоней [67, 93].

Выявлены мутации в локусах 1q21 хромосомы, которая кодирует гены дифференцировки кератиноцитов, синтез пептидов – лорикрин, филаггрин, инволюкрин [67, 93]. Мутации гена филаггрина обуславливают структурные изменения белков и липидов, влияя на конечную дифференцировку кератиноцитов, снижая барьерную функцию кожи и способствуя проникновению в неё микроорганизмов, аллергенов и других многочисленных триггерных факторов [67, 81, 93, 162, 214, 247, 281, 284, 309, 314, 334, 452]. Генетические нарушения эпидермиса обуславливают снижение синтеза натурального увлажняющего фактора, усиление десквамации и высокую травматизацию как при обострении АтД, так и при отсутствии клинических проявлений [81, 93, 172, 247, 281, 309, 418]. В результате изменения структуры эпидермиса происходит постоянная потеря воды, нарушается дифференцировка клеток, что неблагоприятно сказывается на синтезе церамидов и взаимосвязи между клетками кожи, что требует при АтД назначения эмоленгов [5, 67, 81, 93, 205, 206, 235, 247, 251, 254, 304, 346, 347, 348, 365, 404, 466]. Известно, что потеря воды кожей коррелирует с тяжестью АтД и приводит к сдвигу рН в щелочную сторону с последующей колонизацией микроорганизмов и пенетрацией триггерных факторов [12, 16, 93, 151, 154, 155, 156, 316, 400]. Мутации гена филаггрина обуславливают развитие «атопического марша», способствуя не только формированию патогенетических звеньев АтД, но и аллергического ринита, бронхиальной астмы [67, 93, 211, 214, 217, 411]. Однако, несмотря на многочисленные молекулярно-генетические исследования АтД, главный локус хромосом, отвечающий за развитие заболевания, так и не определен.

При АтД выражено обсеменение кожи патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [12, 16, 67, 93, 148, 162, 294, 308, 344, 410, 445, 448, 457]. Это связано с повреждением рогового слоя, обнажением рецепторов к фибронектину и активной персистенцией *Staphylococcus aureus*, что поддерживает воспаление и иммунодефицит кожи [12, 16, 59, 67, 93, 148, 207, 308, 316, 400]. Не только сам микроорганизм вызывает повреждение, но и его суперантигены и токсины на системном уровне, способствуя синтезу цитокинов Т-лимфоцитами [20, 67, 93, 148, 214, 308, 344, 357, 448]. Таким образом может пролонгироваться длительность

заболевания [67, 93, 148, 308]. Кроме этого, они способны многократно усиливать экспрессию CLA и Fas-рецептора на лимфоцитах, что приводит к инфильтрации кожи иммунокомпетентными клетками и апоптозу кератиноцитов. В некоторых случаях при активации Т-лимфоцитов развиваются перекрестные аллергические реакции [5, 9, 93]. При изменении микробиоты кожи ингибируются реакции хемотаксиса, фагоцитоза с преобладанием инфильтрации кожи тучными клетками и эозинофилами [4, 93, 316, 357, 400, 448]. Очаги хронической инфекции и нарушение микробиоты кожи при АтД являются активаторами иммунопатологических процессов, пролонгирующих воспаление [5, 12, 16, 93, 267, 279, 308, 357, 410, 435, 448]. Выявлено, что к антигенам *Staphylococcus aureus* и грибам рода *Malassezia* образуются специфические IgE [12, 93, 148, 464]. Доказано рандомизированными исследованиями, что при применении комбинированных топических глюкокортикостероидов снижается бактериальная нагрузка кожи и регрессирует патологический процесс [12, 16, 86, 93, 132, 151, 165, 204, 307]. Уровень персистенции *Staphylococcus aureus* на поверхности кожного покрова многократно увеличивается в период обострения АтД и способствует более тяжелому развитию заболевания [12, 16, 93, 148, 316]. В качестве естественной защиты от микробной нагрузки на поверхности кожи функционирует водно-липидная мантия в виде эмульсии, содержащая молочную и жирные кислоты, ферменты, IgA, который выполняет главную роль в активации фагоцитоза и нейтрализации микробных агентов и их токсинов, IgM, IgE и IgG [5]. Важное значение в патогенезе АтД принадлежит IgM, привлекающему в очаг воспаления клетки с фагоцитарной активностью [5]. Постепенно синтез IgM уменьшается и начинает доминировать IgG, который у атопиков сменяется усиленным синтезом IgE [5, 67, 93, 162, 172, 368]. Ввиду иммунодефицита при АтД на фоне нарушения внутриклеточной регуляции у пациентов возникают очаги хронической инфекции и частые системные инфекционные осложнения [67, 93, 166, 221, 461, 465].

Известно, что у пациентов с АтД уменьшен синтез антимикробных пептидов – кателицидина и дефензинов [174, 381]. Эти вещества участвуют не только в противовирусной и антибактериальной защите, но и оказывают влияние на

ангиогенез, синтез цитокинов и воспаление. Так как продукция антимикробных пептидов значительно уменьшается при АтД, то страдает антимикробная защита и пролонгируется воспаление [93, 174, 381].

Важное значение в манифестации АтД имеет нервная система, так как существует анатомическая связь между окончаниями нервных волокон, иммунными макрофагами кожи и системой кровоснабжения дермы [5, 21, 242, 369, 383]. Синтез нейропептидов и их взаимодействие с клетками обуславливают высвобождение гистамина, запуск аллергического воспаления кожи, повышенную проницаемость сосудистой стенки [4, 5, 27, 37, 93, 369]. Не исключен вариант высвобождения нейропептидов без сенсibilизации организма на фоне формирования условных рефлексов. Доказана роль нарушения вегетативной нервной системы в патогенезе АтД, когда повышается активность альфа-адренорецепторов и снижается активность бета-адренорецепторов [242].

В коже находятся клетки, которые имеют на своей поверхности рецепторы для адреналина и ацетилхолина, к ним относят тучные клетки и базофилы. При возбуждении альфа-адренорецепторов усиливается синтез медиаторов с последующим развитием отека и сокращением гладкой мускулатуры [242]. Это один из механизмов формирования белого дермографизма – стойкого вазоспазма, возникающего в результате активации симпатической нервной системы [4].

Некоторые пациенты с АтД имеют сопутствующие психосоматические нарушения, а у большинства пациентов стресс является фактором манифестации заболевания [93]. У пациентов с АтД выявлена повышенная иннервация кожи и нарушение синтеза нейропептидов, в частности субстанции Р, которая способна оказывать влияние на продукцию гистамина тучными клетками, вызывая увеличение проницаемости сосудов [93, 242].

По данным современных литературных источников, при АтД часто регистрируются поражения ЖКТ в виде изменения микробиоциноза кишечника, дисбиотических процессов [5, 25, 45, 93, 95, 96, 127, 159]. Патология микрофлоры кишечника влияет на переваривание пищи, накопление антигенов и токсинов, гистамина и других аминов, способствуя проявлениям аллергических реакций на

коже [5, 159, 391]. При изменении микробиоценоза кишечника уменьшается количество лактобактерий и бифидобактерий, однако увеличивается рост *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и других [3, 5, 25, 45, 93, 95, 96, 159, 391, 429, 463]. Немаловажное значение паразитарной инфекции как предрасполагающего фактора в возникновении АтД [5]. Исследования последних лет показали, что при поражении ЖКТ значительно увеличивается количество эозинофилов и клеток, секретирующих IgA, IgM и IgG [5, 45]. Многочисленные исследования выявили нарушение мембранного и пристеночного пищеварения, атрофию слизистой кишечника у пациентов с АтД, которые способствуют абсорбции антигенов [5, 95].

Неоспоримо влияние гормонального фона на клинические проявления АтД [93]. У женщин в период беременности, менопаузы и предменструального синдрома усиливаются симптомы заболевания, в литературных источниках это поясняется формированием аутоенсибилизации к эстрогену или другим половым гормонам. При этом определяется реакция немедленного (реже замедленного) типа на половые гормоны при скарификационных тестах [93].

Несмотря на накопленные многочисленные данные о патогенезе АтД, многие его звенья требуют дальнейшего изучения.

Из всех известных на сегодняшний день теорий развития АтД наибольшее подтверждение получила теория аллергического генеза. Она базируется на выраженной антигенпрезентирующей функции иммунных макрофагов кожи, дисбалансе Т-хелперов 1 и 2 типов, усиленной дегрануляции тучных клеток [93, 107, 162, 172, 214, 272, 278]. В результате воздействия на организм триггерных факторов запускается каскад аллергических реакций, итогом которых является синтез плазматическими клетками IgE в коже, лимфатических узлах, селезенке, костном мозге под влиянием Т-хелперов 2 типа и IL-4, что способствует гиперреактивности кожи [4, 5, 67, 93, 107, 162, 172, 272, 464]. Выявлено, что при атопии плазматические клетки могут спонтанно без стимуляции синтезировать IgE [5, 93, 107, 368, 464]. IgE связывается с Fc-рецептором на поверхности тучной клетки, способствуя ее дегрануляции и развитию гистамин-ассоциированных

реакций и гиперэозинофилии в сыворотке крови [5, 93, 214]. Однако существуют варианты развития заболевания без повышения IgE в сыворотке крови у пациентов – неатопическая и псевдоаллергическая формы заболевания [67, 93, 464]. АтД может протекать по реагиновому типу развития заболевания, но не исключено, что в патогенез включаются другие типы аллергических реакций [67, 93, 272, 278].

Однако, кроме реагинового типа аллергических реакций, в патогенезе атопии присутствуют иммунные нарушения, представленные дисбалансом между Т-хелперами 1 типа и Т-хелперами 2 типа с синтезом своего цитокинового профиля [93, 107, 162, 172, 272, 278]. Все иммунологические реакции при АтД с участием Т-хелперов 2 типа обусловлены антигеном CLA, расположенным на их поверхности и способным распознавать HLA-DR антигены с последующей активацией синтеза IL-4, IL-5 и IL-13, инициирующих повышение концентрации IgE [4, 5, 93]. IL-4 оказывает влияние на синтез адгезина-1, привлекающего в очаг поражения моноциты и эозинофилы, а IL-5 способствует их быстрой дифференцировке [61, 355]. Через сутки после контакта с триггерным фактором значительно уменьшается количество мРНК Т-хелперов 2 типа и процесс переключается на синтез IFN γ Т-хелперами 1 типа, обуславливающего повреждение кератиноцитов и все патогистологические процессы в коже при АтД [5, 93, 272]. На поверхности кератиноцитов очень мало рецепторов Fas-R, ответственных за апоптоз клетки, однако IFN γ значительно увеличивает экспрессию данного рецептора, а он в свою очередь активнее взаимодействует с лигандом Fas-L на лимфоцитах, вовлекая все больше кератиноцитов в процесс апоптоза [4]. На сегодняшний день это единственный доказанный механизм гибели кератиноцита при АтД. В литературе описаны другие проапоптотические эффекты кератиноцитов с участием фактора роста GM-CSF [4]. Они заключаются в пролонгировании жизненного цикла эозинофилов, которые синтезируют главный белок, нейротоксин, цитокины, активные формы кислорода, ферменты и медиаторы, поддерживающие воспаление в коже при АтД [5, 93].

Установлено, что в коже роль первичного звена для триггерных факторов принадлежит клеткам Лангерганса, имеющим рецептор FCER1 и обладающими

способностью к фагоцитозу [5]. Из-за изменения фенотипа и появления рецепторов к IgE на поверхности клеток Лангерганса передача информации в виде антиген-аллергена Т-лимфоцитам происходит как в коже, так и в лимфатических узлах [4, 5]. Каскад реакций обусловлен инициированием и активацией Th2-лимфоцитов, синтезом цитокинов, фактором некроза опухолей (TNF), триглицеридами (TG), фактором роста GM-CSF, который поддерживает выживание эозинофилов и активирует экспрессию молекул ICAM-1 для адгезии эозинофилов [4, 67, 93, 272, 278].

Пролиферация Т-лимфоцитов, возникающая при множественных контактах с аллергенами, и синтез провоспалительных цитокинов могут запускать процессы хронизации АтД [5]. Однако, многочисленные научные исследования выявили закономерность, при которой в острую фазу АтД преобладают Т-хелперы 2 типа с синтезом IL-4 и IL-13, а хроническое течение поддерживают Т-хелперы 1 типа с синтезом IFN γ и IL-5 [5, 93, 272, 278].

Кожный покров выполняет не только барьерную функцию, механически защищая от проникновения в нее триггерных факторов, но и является первой линией иммунной защиты [10, 11, 14, 80, 137, 152, 153]. Одним из показателей иммунной защиты кожи являются Толл-подобные рецепторы (TLRs), экспрессируемые на клетках кожи, иммунных макрофагах, моноцитах, гранулоцитах, нейтрофилах [158]. В строении рецепторов различают внеклеточный и внутриклеточный домены. Внеклеточный домен способен распознавать паттерны бактерий, грибов и вирусов. Внутриклеточный домен запускает клеточный иммунный ответ через регуляцию синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8) и дефензинов [158]. Эпителиальные клетки после распознавания паттернов микроорганизмов с помощью TLRs активируются для синтеза хемокинов, привлекающих в очаг воспаления клетки – базофилы, эозинофилы, макрофаги, тучные клетки и нейтрофилы [158]. Нарушение функциональной активности TLRs приводит к изменениям микробиома кожи с преобладанием условно-патогенной флоры (*Staphylococcus aureus*, *Malassezia*) [148].

При АтД важную роль в регуляции воспалительного процесса выполняют цитокины [4, 5, 67, 93, 424]. К ним относят монокины, факторы роста и супрессии, лимфокины, интерфероны и хемокины [5, 376, 398]. Выявлены звенья, обуславливающие важную роль в патогенезе АтД – FcR1, ферменты лейкотриен-генерируемого механизма бета-2-адренорецептора и тучных клеток.

Регуляторную функцию по привлечению в очаг воспаления иммунных клеток выполняют хемокины IL-8, RANTES/CCL5, MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4 [5, 193, 224, 351]. В литературных источниках имеются сведения о влиянии тимуса и синтезируемого им хемокина TARC/CCL17 при аллергических заболеваниях. Его уровень увеличивается при тяжелых формах заболеваний и при распространенном поражении кожи, однако снижение концентрации наблюдается при улучшении клинических симптомов и лечении Циклоспорином А [5, 7, 177, 193, 226, 233, 447]. Хемокин TARC/CCL17 был выявлен в эндотелиальных клетках и лимфоцитах кожи. Данные исследования демонстрируют, что показатель уровня хемокина TARC/CCL17 в сыворотке крови может применяться в качестве маркера лекарственной терапии при АтД, однако данных об определении его показателей в кожном экссудате при АтД нет [5, 193, 226, 343, 447].

Важную роль в кожном процессе играет замкнутый круг «кожный зуд – эксфолиации» [44, 61, 93]. Механизм возникновения кожного зуда до конца не изучен [44, 61, 93]. Описан механизм влияния нейтральной пептидазы-1 на эндотелин-1 зависимый кожный зуд [61]. Большинство исследователей придерживаются теории, что медиатор аллергии – гистамин, синтезируемый базофилами и тучными клетками, вызывает зуд и потребность в расчесывании, однако при АтД у части пациентов с симптомами кожного зуда выявлена торпидность к антигистаминным препаратам [24, 61, 93, 126]. Некоторые ученые предполагают, что появление кожного зуда при АтД зависит от активного роста в коже нейропептидсекретирующих афферентных нервных волокон [15, 453].

Механическая травматизация кожи при кожном зуде приводит к прямому повреждению кератиноцитов и иммунокомпетентных клеток с высвобождением IL-1, ФНО α , факторов хемотаксиса, которые усугубляют воспалительный процесс

[61, 93]. Выявлено, что при дисбалансе цитокинов, на поверхности клеток кожи начинают экспрессироваться рецепторы CD1a и CD36 к IgE [93]. Предполагается, что механизм пролонгирования хронического течения заболевания обусловлен длительной выживаемостью клеток, отвечающих за воспаление в коже, и колонизацией условно-патогенных микроорганизмов при возникающем иммунодефиците [93].

В развитии atopических процессов участвует хемокин Fractalkine (FKN), который способствует адгезии лейкоцитов через экспрессию рецептора CX(3)CR1.

Эпителиальные клетки и лимфоциты при АтД экспрессируют хемокины, привлекающие в очаг воспаления эозинофилы. Описана корреляционная связь между апоптозом эозинофилов и повышенной концентрацией IL-5. Эозинофилы через синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, IL-10) нейротоксина, запускают гибель кератиноцитов и инициируют активность Т-хелперов 1 типа, усугубляя клинические проявления АтД [4]. Несмотря на многочисленные исследования АтД, основное звено в патогенезе заболевания так и не выявлено. По мере накопления новых данных, происходит обнуление части имеющейся информации о роли некоторых звеньев в патогенезе АтД.

В патогенезе АтД участвуют цитокины: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α , IL-10, IL-13, IL-15, TGF β [5]. Цитокины выполняют регулирующую функцию в отношении синтеза IgE и IgG4 [5, 464]. В многочисленных исследованиях выявлено снижение продукции INF γ и повышенный синтез IL-4 в сыворотке крови [5, 67, 93, 417]. Такой дисбаланс способен активировать Т-лимфоциты с соответствующим цитокиновым профилем [5]. Доказано, что при аллергии на алиментарные триггерные факторы с развитием глубоких дермальных поражений, в сыворотке крови повышается уровень TNF- α , IL-1 β , IL-2 и IFN γ , однако при присоединении вторичной инфекции усиливается синтез IL-4 [5, 280].

Изучалась роль других цитокинов в развитии кожного патологического процесса при АтД. Одним из основных показателей, влияющих на развитие АтД является IL-1 β . Он усиливает реакцию острой фазы воспаления, ускоряет адгезию, пролиферацию лимфоцитов и макрофагов. Данными клетками, а также

фибробластами синтезируется IL-6, принимающий участие в дифференцировке, созревании В-клеток и их трансформации для синтеза иммуноглобулинов. Цитокин IL-8 обладает свойством активации нейтрофилов при АД, является фактором хемотаксиса для эозинофилов и способен ингибировать адгезию лейкоцитов. Т-хелперами 2 типа синтезируется регуляторный цитокин IL-10, активирующий гуморальный иммунный ответ. Он выполняет важную функцию в переключении иммунного ответа с Т-хелперов 1 типа, подавляя их дифференцировку и синтез IL-8, IFN γ , IL-1 на Т-хелперы 2 типа, усиливая пролиферацию В-клеток и синтез IgE [464].

Существует теория аутоиммунного механизма развития АД, обусловленная схожим строением между аллергенами и структурными белками организма человека [4, 5, 405]. Это можно проследить в реагировании аутоантител класса IgE с белком Homs1, находящимся в эпидермисе, с последующим образованием иммунных комплексов, активирующих Fc ϵ RI на иммунокомпетентных клетках [214, 405]. Не исключен другой механизм с вовлечением аутоантител класса IgG к кератиноцитам с развитием антителозависимой клеточной цитотоксичности. Это подтверждается выявленными при гистологическом исследовании скоплениями гранулоцитов. Возможно, аутоантитела класса IgG блокируют рецепторы клеток кожи или изменяют их фенотип (трансформация HLA I класса), вызывая апоптоз клетки или ее гибель, инициированную Т-киллерами [4].

Иммунный патологический процесс запускается образованием иммунных комплексов на поверхности эндотелиальных клеток, базофилов и тучных клеток, расположенных в сосочковом слое дермы [5, 405]. При этом накапливаются метаболиты арахидоновой кислоты, серотонин, гистамин, поддерживающие неспецифические патологические реакции сосудов и воспалительный процесс в коже [5]. Таким образом, происходящим изменениям в атопичной коже присущи признаки иммунного неспецифического воспалительного процесса, при этом маркерами его остроты являются реактивные изменения в дерме и интенсивность фазы неспецифического воспаления [5].

Аутоиммунные реакции при АтД могут быть показателями тяжелого течения заболевания, однако на сегодняшний день их ведущая роль в патогенезе заболевания не доказана.

Все иммунологические нарушения при АтД приводят к пролонгированному воспалительному процессу, который имеет доминирующее значение в формировании гиперреактивности кожного покрова.

Клиническая картина АтД обусловлена гистологическими процессами, происходящими в эпидермисе и дерме [4, 23, 93, 395]. Выявлено, что даже в неизменной коже пациентов с АтД имеются признаки инфильтрации вокруг сосудов Т-лимфоцитами и гиперкератоз эпидермиса [5, 93].

При остром процессе преобладают признаки инфильтрации иммунокомпетентными клетками, нейтрофилами, базофилам, эозинофилами, явления спонгиоза, паракератоз, образование везикул, внутриклеточный отек кератиноцитов [5, 93]. При подостром течении заболевания выражены паракератоз и акантолиз. Хронический АтД проявляется значительным акантозом, скоплением эозинофилов, базофилов, лимфоцитов и моноцитов вокруг сосудов поверхностной кровеносной сети в дерме с утолщением сосочкового слоя и преобладанием процессов лихенификации [5, 93]. Многообразие морфологических и патогистологических изменений, отличающихся от классических IgE-зависимых реакций (например, крапивница), дает представление о том, что в развитии АтД принимают участие и другие типы аллергических реакций (Т-клеточные, цитотоксические, иммунокомплексные) [4, 93, 244].

Степень тяжести АтД рассчитывается согласно индексу SCORAD [5, 67, 93, 192, 251, 459]. При расчете оцениваются распространенность кожного патологического процесса (Блок А), интенсивность поражений кожи (Блок Б), оценка субъективных симптомов (Блок С) [5, 67, 93, 192, 251]. Каждый показатель оценивается в баллах, а подсчет индекса производится по формуле. Распространенность кожных поражений измеряется в процентах с применением правила девятки. Для определения показателей интенсивности поражений оценивают в баллах клинические проявления – эритему, отек, мокнутие (корки),

сухость кожи, лихенификацию и эксфолиации [5, 67, 93, 192, 459]. Субъективные симптомы в виде нарушения сна и кожного зуда оцениваются по 10-бальной шкале. По сумме баллов исследуемых показателей рассчитывается индекс SCORAD согласно формуле, где $SCORAD = A/5 + 7 * B/2 + C$. Легкая степень тяжести АД определяется при сумме до 20 баллов, среднетяжелая - от 20 до 40 баллов, тяжелая - более 40 баллов [192, 251].

Симптоматика проявлений АД коррелирует с возрастными особенностями кожи пациентов [2, 23, 67, 93, 135, 138, 179, 305]. Выделяют возрастные периоды заболевания с отличающейся клинической симптоматикой – младенческий, детский, подростковый и взрослый [2, 23, 67, 93, 138, 179].

В младенческом периоде (от рождения до 2 лет) преобладают экссудативные процессы с развитием пузырьков, мокнутия, образованием корок, выраженной инфильтрации, мелкопапулезной сыпи [23, 244]. Патологический процесс начинается с кожи лица, постепенно вовлекая весь кожный покров [2, 23, 138, 179].

Детский период (от 2 до 13 лет) характеризуется папулезными образованиями, эксфолиациями, корочками, эрозивными дефектами кожи [2, 6, 67, 93, 135, 138, 179, 192, 244, 407]. Патологический процесс локализуется на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей [2, 23, 138, 179].

В подростковом периоде АД (от 13 до 18 лет) преобладают пролиферативные процессы, проявляющиеся формированием эритемы, папул, шелушения, лихенификации, пузырьков, геморрагических корочек, эксфолиаций. У подростков поражение локализуется на коже лица, шеи, локтевых и подколенных сгибов, запястьев [2, 138, 244].

Клинические проявления взрослого периода АД (от 18 лет и старше) представлены эритематозно-сквамозными очагами, лихенификацией, везикулярными элементами, локализующимися на коже параорбитальной области лица, в уголках рта, задней поверхности шеи, верхней части туловища [2, 138, 244].

Достаточно часто АД осложняется вторичным инфицированием в виде бактериальной, грибковой или вирусной обсемененности кожи [67, 93, 192, 308]. В ремиссию заболевания наблюдается отсутствие всех клинических признаков

поражения кожи [67, 93, 192, 244]. Однако известно, что всем пациентам требуется базисная терапия в виде эмолентов в период ремиссии, так как сохраняется сухость и гиперреактивность кожи [189, 198, 249, 275, 283, 298, 358].

При планировании терапии пациентам с АтД учитываются период заболевания, возрастные особенности пациента, показания и противопоказания к применению лекарственных средств [36, 69, 72, 75, 85, 87, 94, 108, 121, 134, 136, 288, 307, 312, 367, 373, 421]. Лечение назначается согласно клиническим рекомендациям РОДВК по ведению больных с АтД с учетом степени тяжести поражения кожи [2, 61, 67, 93, 149, 150, 157, 178, 225, 273, 288, 389]. Терапевтические мероприятия включают: гипоаллергенную диету и своевременное введение прикормов [222, 250, 345, 386, 402]; использование эмолентов [34, 40, 65, 113, 128, 129, 198, 252, 260, 346, 358, 372]; системную терапию в виде антигистаминных препаратов, системных глюкокортикостероидов, циклоспорина [24, 70, 126, 133, 147, 187, 197, 397, 406]; генноинженерную биологическую терапию [41, 208, 245, 268, 269, 270, 276, 296, 297, 349, 418, 437, 455]; наружную терапию в виде топических ингибиторов кальциневрина, топических глюкокортикостероидов, пиритиона цинка, анилиновых красителей и фототерапии [1, 61, 86, 93, 132, 165, 180, 182, 185, 186, 188, 191, 204, 264, 266, 307, 329, 341, 356, 375, 379, 420, 431, 443, 450]; АСИТ [202]; реабилитационные мероприятия [164].

1.2. Роль эластиновых и коллагеновых волокон I и III типов в норме и при воспалительных процессах

Исследований, посвященных изучению коллагеновых и эластиновых волокон при АтД, незначительное количество. Описано более 20 типов коллагеновых волокон [105, 190]. По данным современных научных исследований в коже первым образуется коллаген III типа, однако через некоторое время фибробластами синтезируется коллаген I типа, повторяя архитектонику своего предшественника [105, 359]. Коллаген и эластин могут синтезироваться не только фибробластами, но и эндотелиальными и эпителиальными клетками [130].

Структура коллагена состоит из аминокислотных остатков оксипролина, оксипролина, глицина, в структуре эластина присутствуют глицин, валин, аланин [130]. В эмбриогенезе в соединительной ткани может экспрессироваться генетическая информация, которая через последовательность реакций кодируется в аминокислотной последовательности коллагенового волокна [130]. Разрушаются коллагеновые волокна ферментативным путем с помощью протеиназ, эластиновые волокна - при воздействии эластазы [130]. Каркас дермы формируют коллагеновые волокна I типа, за эластичность ответственен коллаген III типа [98]. С возрастом увеличивается количество поперечных сшивок, которые резко снижают доступ коллагеназе для обновления волокон [130, 359]. Выявлено, что волокна дермы своим электрическим потенциалом влияют на заряд мембраны окружающих клеток кожи, формируют пути миграции клеток, кроме этого, коллаген может взаимодействовать с тромбоцитами через рецепторы к нему на поверхности клетки [130].

Коллагеновые и эластиновые волокна формируют экстрацеллюлярный матрикс, взаимодействующий с иммунными клетками [84]. Известно, что цитокины лимфоцитов и моноцитов являются активаторами для фибробластов дермы [84]. При длительном воспалительном процессе коллагеновые волокна замещаются волокнистой соединительной тканью с выраженной инфильтрацией фибробластами [130]. Однако отсутствие баланса между синтезом и разрушением коллагеновых волокон может способствовать либо усиленному разрушению, либо их гиперпродукции [130].

Пептиды коллагеновых и эластиновых волокон могут являться аутоантигенами кожи, при наличии которых формируются аутоантитела, что характерно для аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, однако при АтД абсолютно не исследован этот процесс [84]. Изучение показателей концентрации аутоантител к эластину и коллагену кожных покровов может расширить имеющиеся представления о патогенезе АтД.

1.3. Роль цитокинов в патогенезе атопического дерматита

По данным современной литературы, в патогенез АтД вовлечены разные иммунокомпетентные клетки, в частности Т-регуляторные клетки (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22), синтезирующие цитокины своего профиля [15, 106, 195, 258, 274, 310, 399, 401, 431].

Важная роль в инициации воспалительного процесса принадлежит IL-4 и IL-13, что доказывает положительный опыт применения анти-IL-4 и анти-IL-13 моноклональных антител при АтД [15, 110, 270, 355, 417]. Они запускают не только процессы аллергического воспаления, но и могут обуславливать развитие кожного зуда, вторичное инфицирование кожных покровов [15, 194]. Доказано влияние IL-4 на генетический аппарат: так, IL-4 способствует супрессии генов, кодирующих информацию о барьерной функции кожи, и может оказывать воздействие на гены, шифрующие эпидермальный хемотаксис, синтез провоспалительных цитокинов и микроциркуляцию [15, 194, 218, 417]. Выявлено, что риск развития клинических проявлений АтД в любом возрастном периоде значительно увеличивается, если у человека есть полиморфизм гена IL-4 [15, 326]. В шиповатом слое эпидермиса IL-4 способствует прекращению синтеза белковых структур десмосомального аппарата и нарушает жировой обмен в ламеллярных тельцах, в результате чего формируются неполноценные кератиноциты рогового слоя, не способные выполнять защитную функцию [15, 291]. Однако не исключено влияние IL-4 на неизмененные кератиноциты в виде стимуляции актиновых протеаз, влияющих не только на десквамацию, но и усугубляющих трансдермальную потерю воды [15, 284, 417]. Цитокин IL-4 способствует обсемененности кожи, угнетая синтез дефензинов [15]. В очаге поражения Th2-лимфоциты синтезируют IL-4, который способен активировать В-лимфоциты и синтез IgE [226].

Цитокины IL-4 и IL-13 проявляют схожие биологические эффекты, так как обладают тропностью к одинаковым рецепторам [15, 301, 328, 417, 425, 68]. Выявлена корреляционная взаимосвязь между синтезом IL-13, распространенностью патологического процесса при АтД и кожным зудом [15, 333,

462]. Описаны исследования, демонстрирующие появление кожного зуда при активации синтеза IL-13, что способствовало развитию гиперэозинофилии и увеличению концентрации IgE [15, 333]. Цитокин IL-13 угнетает синтез лорикрина и филаггрина, усиливает инфильтрацию и воспаление в дерме, активируя десквамацию и снижая уровень натурального увлажняющего фактора [15, 425, 458]. Описаны клинические ситуации, когда повышенные концентрации IL-13 активируют процессы фиброобразования [15, 318, 71].

Цитокин IL-5 играет важную роль в аллергологическом звене патогенеза АтД, активируя образование, созревание, дифференцировку эозинофилов и выход их в системный кровоток [15, 17]. Активация данных процессов обусловлена ингибированием реакций апоптоза [15, 360]. В современных исследованиях показано, что гиперсекреция IL-5 происходит не только в сыворотке крови, но и в коже, о чем свидетельствует корреляция с показателями синтеза IgE [15, 408]. Однако у части пациентов с АтД уровень IL-5 может снижаться или оставаться в норме [15, 160].

Цитокин IL-31 синтезируется в коже дендритными, тучными клетками и активно участвует в местном процессе при АтД, угнетая рост и дифференцировку кератиноцитов эпидермиса [15, 325, 330, 454]. В эксперименте выявлена корреляционная взаимосвязь между уровнем IL-31 и распространенностью патологического процесса при АтД [15, 353]. Возможно, увеличение рецепторов к IL-31 в коже, на макрофагах и моноцитах происходит при воздействии токсинов микроорганизмов, что способствует тропности к IL-31 и развитию кожного зуда [15, 282, 336].

Известно, что в хроническую фазу воспалительного процесса доминируют Т-хелперы 1 типа, синтезирующие IFN- γ и усиливающие фагоцитоз [15, 112, 352]. IFN- γ влияет на дифференцировку Т-хелперов 1 типа и кератиноцитов при активации синтеза структурных белков церамидов [15, 111, 229, 430]. Таким образом улучшается барьерная функция кожи [15]. При АтД персистенция условно-патогенной флоры подавляет синтез IFN- γ [15, 229]. Однако при высоких концентрациях IFN- γ усиливает тропность кератиноцитов к TNF α , что усугубляет

воспалительную реакцию в дерме и активирует апоптоз кератиноцитов, подвергая их отрицательному воздействию микробными агентами [15, 199, 262, 339].

Современные научные исследования, посвященные АтД, включают изучение Т-хелперов 22 типа, Т-хелперов 17 типа и их цитокина IL-22 [15]. Данный вид клеток сосредоточен в коже и активируется при пенетрации в кожу триггерного фактора [15, 331]. Выявлена взаимосвязь между показателями Т-хелперов 22-типа, тяжестью поражения кожного покрова и концентрацией IgE [15, 409]. IL-22 участвует в местном кожном воспалительном процессе [15, 290, 320, 415]. Цитокин IL-22 подавляет синтез ключевых белков кератиноцитов, влияя на качество барьерной функции кожи, активирует синтез дефензинов, уменьшая персистенцию микробиоты [15, 323, 403]. Некоторые исследователи указывают на активный рост условно-патогенной флоры при высоких концентрациях IL-22, что обусловлено отрицательным воздействием Т-хелперов 2 типа на синтез дефензинов и доминированием над функциями цитокина [15].

Т-хелперы 17 типа, продуцируя IL-22, IL-17, IL-6, ФНО α , грануломоноцитарный колониесинтезирующий фактор, могут способствовать развитию аутоиммунного процесса, особенно у взрослых с АтД [15, 120, 285, 324, 334, 380, 428]. Достаточно хорошо изучено, что при выраженных симптомах АтД повышается концентрация IL-17, который способствует хемотаксису нейтрофилов, макрофагов в пораженный участок, уменьшению синтеза филлагрина и активации продукции дефензинов [15, 322, 431, 458]. Известно, что дисфункция рецепторного аппарата IL-17 у грызунов влечет изменение структуры филлагрина и развитие АтД [15, 321, 431]. Кроме этого, IL-17 подавляет синтез белков, составляющих структуры десмосом и межклеточных соединений [15, 319, 327, 431]. Повышение концентрации IL-17 выявляется в острую стадию процесса, однако при хроническом течении его уровень снижается [15, 319, 327, 431]. Исследовано влияние низких концентраций IL-17 на угнетение синтеза дефензинов и подавление дифференцировки Th2-лимфоцитов, а также продукции соответствующих цитокинов, что приводит к инфицированию кожи и усилению воспалительной

реакции в дерме [15, 362, 431]. Однако имеются взаимоисключающие данные о влиянии IL-17 на продукцию цитокинов Th2-лимфоцитами [15, 295, 431].

Немногочисленные исследования показывают роль Th9-лимфоцитов и их цитокинов в патогенезе АтД, однако IL-9 не способен накапливаться в пораженной коже [15, 289, 317]. При АтД усиливается экспрессия гена IL-9 и этот показатель коррелирует с распространенностью кожного патологического процесса и с возможностью формирования неаллергического АтД [15, 203, 384]. Для T-лимфоцитов IL-9 может служить фактором роста, активатором дифференцировки и продукции цитокинов [15]. Доказано, что IL-9 влияет на IL-17, IL-13, IFN- γ , стимулируя их синтез [15].

T-регуляторные клетки, макрофаги, эпителий продуцируют цитокин TGF- β , оказывающий влияние на дифференцировку T-киллеров, T-хелперов, нейтрофилов, эозинофилов, тучных клеток и B-лимфоцитов [15, 119, 123, 458]. Его синтез усилен в детском периоде АтД и провоцируется алиментарными факторами [15, 120, 208]. TGF- β , обладая данными свойствами, препятствует формированию аллергических реакций, однако уменьшение его синтеза может провоцировать развитие АтД [15]. Показано, что увеличение концентрации TGF- β может привлекать тучные клетки в очаг поражения и усугублять патологический процесс [15, 109]. Противоречивые данные о функциональных особенностях TGF- β в настоящее время повышают актуальность изучения данного показателя.

Несмотря на проводимые многочисленные исследования цитокинового профиля при АтД, выявление маркеров и прогностических признаков дерматоза является дискуссионной проблемой, требующей прицельного изучения патогенеза заболевания с целью разработки таргетных терапевтических методов лечения и профилактики.

1.4. Роль хемокинов в патогенезе атопического дерматита

Одну из главных ролей в иммунной регуляции и миграции клеток в патологический очаг кожи играют хемокины. Они обуславливают

распространенность кожного процесса и симптоматику заболевания [124, 192]. Эти вещества координируют действия клеток и индуцируют потенциал воспаления в патологическом процессе [125, 193]. В зависимости от химического строения выделяют 4 семейства хемокинов: CXCL (α -хемокины), CCL (β -хемокины), XCL (γ -хемокины), CX3CL (δ -хемокины) [97, 124, 192]. По функциональным особенностям хемокины могут влиять на развитие воспалительного процесса (CXCL8, CCL2- CCL5, CCL8, CCL7, CCL11, CCL24, CXCL10 и др.) или на хоминг клеток (CCL13- CCL14, CCL19- CCL21, CXCL12- CXCL13, CCL25, CCL27- CCL28 и др.) [97, 125, 193].

Согласно современным литературным данным, хемокины активно участвуют на поздних стадиях воспалительного процесса как компоненты аллергологического и/или иммунологического воспаления [193].

MCP-1/CCL2 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1) является продуктом синтеза эпителиальных клеток, макрофагов, моноцитов, фибробластов [306]. Активация синтеза MCP-1/CCL2 происходит под влиянием IL-1, IL-4, TNF α , TGF- β , IFN γ [309]. Доказано, что MCP-1/CCL2 может усиливать прайминг-реакцию моноцитов и макрофагов при воспалении или инфицировании [286, 306, 332]. Хемокин способен привлекать в очаг повреждения кожи моноциты, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК-клетки, иммунные макрофаги, а также на поздних стадиях воспалительных процессов способствует фиброзообразованию [306, 332]. Известно, что MCP-1/CCL2 является регулятором дифференцировки моноцитов в дендритные клетки, усиливает фагоцитарную активность и угнетает их апоптотические реакции [306, 332]. Таким образом, MCP-1/CCL2 не только привлекает клетки в очаг поражения, но и способствует их более длительному выживанию [286, 306]. Современные научные исследования выявили значимость MCP-1/CCL2 в поведенческих реакциях лейкоцитов, изменяя их адгезию, поляризацию, синтез цитокинов, аутофагию и киллинг [306]. MCP-1/CCL2 способен угнетать синтез арахидоновой кислоты моноцитами сыворотки крови и изменять экспрессию генов TNF- α и IL-12 [306]. Особенно важно, что MCP-1/CCL2 активирует тучные клетки для секреции метаболитов арахидоновой кислоты и

гистамина [253, 306]. Описаны клинические случаи, когда АтД трансформируется в Т-клеточную лимфому, точный механизм неизвестен, однако в эксперименте на животных показано, что MCP-1/CCL2 проявляет иммуносупрессивные свойства в микроокружении паранеопластического пула клеток, а при активации нейтрофилов ингибирует метастазирование [306]. MCP-1/CCL2 активно изучается при сердечно-сосудистых заболеваниях, онкологических патологиях, однако его роль в патогенезе АтД не определена [131, 306]. Подводя итог выше сказанному, можно сделать вывод: MCP-1/CCL2 способен выполнять двойственную разнонаправленную роль и обладать многофункциональностью, что безусловно требует дальнейшего прицельного исследования.

RANTES/CCL5 (регулируемый активацией, нормально экспрессируемый и секретируемый Т-клетками) участвует в воспалительных процессах как проангиогенный хемокин, стимулируя неоваскуляризацию и образование папул. Хемокин RANTES/CCL5 считается медиатором аллергических и клеточно-опосредованных реакций [97, 125]. Хемокин синтезируется эндотелиальными клетками и моноцитами, Т-клетками, фибробластами. Является хемотаксическим цитокином для Th1-лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, базофилов и В-лимфоцитов [193]. При участии RANTES/CCL5 происходит синтез базофилами гистамина. RANTES/CCL5 способен связываться с G-белком и протеогликанами через рецепторы синдекан-1 и синдекан-4. Согласно научным исследованиям, мутации рецепторов синдекан-4 могут приводить к функциональным изменениям и биологической активности RANTES/CCL5, включая прогрессию опухоли и ангиогенез [193, 394, 396]. В литературных источниках описывается способность RANTES/CCL5 препятствовать заражению ВИЧ и влиять на миграцию лейкоцитов в очаги воспаления с помощью IL-2 и IFN γ , а также активировать и индуцировать пролиферацию Т-киллеров, что важно при хронизации воспалительного процесса [193].

IP-10/CXCL10 (пептид, индуцированный интерфероном гамма) синтезируется в тимусе, лимфатических узлах и селезенке моноцитами, Th1-лимфоцитам при активации IFN γ , липополисахаридами мембран грамм-

отрицательных микроорганизмов и TNF α [88, 350]. Однако, по современным научным данным, IP-10/CXCL10 может продуцироваться эндотелиоцитами, базальными кератиноцитами, фибробластами, астроцитами и нейтрофилами, обладает хемоаттрактантным действием в отношении T-лимфоцитов, особенно при патологиях, индуцированных Th1-лимфоцитам [263, 350]. При псориатическом поражении, ревматоидных заболеваниях, атеросклерозе выявлена корреляционная взаимосвязь между концентрацией IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и количеством T-клеток в органе-мишени, что отражает уровень воспалительного процесса [350]. IP-10/CXCL10 морфофункционально связан с хемокинами MIG и I-TAC через рецептор CXCR3 на Th1-лимфоцитах, при взаимодействии с которым инициируется миграция и активируется адгезия T-лимфоцитов и NK-клеток [350]. В экспериментальных моделях продемонстрирован процесс ингибирования IP-10/CXCL10, в ответ на который блокировался хемотаксис T-клеток в очаг поражения, при этом наблюдалось нарушение его эффекторных функций, что приводило к быстрому размножению микробного триггерного фактора [350].

Eotaxin/CCL11 (эотаксин) участвует в привлечении эозинофилов, Th2-лимфоцитов, базофилов в очаг поражения [145, 193]. Считается медиатором аллергических реакций и «белком старости» [13, 97, 125, 139]. Хемокин синтезируется эндотелиоцитами, B-лимфоцитами, фибробластами, макрофагами, гладкомышечными клетками и эозинофилами при активации IL-1 β , IL-4, IL-13, IL-10, и TNF α [196, 237, 238, 285]. Eotaxin/CCL11 может синтезироваться адипоцитами, запускать Th2-воспалительные реакции и провоцировать гиперреактивность слизистой бронхов [140, 285]. В современных научных исследованиях показано, что уровень синтеза эотаксина коррелируют с количеством эозинофилов в коже при аллергических заболеваниях [97, 125, 193]. В экспериментальных исследованиях показано, что Eotaxin/CCL11 способен активировать пролиферацию кератиноцитов эпидермиса, имеющих на поверхности мембраны рецептор CCR3 [193]. Доказано многочисленными исследованиями, что Eotaxin/CCL11 участвует в процессах старения, и проникая через гематоэнцефалический барьер, ухудшает мозговую активность, подавляя

когнитивную функцию и расстройства формального мышления, в пожилом возрасте способствует развитию деменции и болезни Альцгеймера [143, 144, 238].

Eotaxin/CCL11 имеет сродство к рецептору CCR3, который при аллергопатологиях экспрессируется Th2-лимфоцитами, базофилами, тучными клетками и эозинофилами для привлечения в очаг поражения тучных клеток и эозинофилов [238]. В патогенезе заболеваний ЖКТ и формировании симптомов бронхиальной астмы Eotaxin/CCL11 имеет важное значение [238]. В настоящее время разрабатываются лекарственные препараты для таргетной терапии, направленной на блокирование рецепторов CCR3 и патогенетического влияния Eotaxin/CCL11, однако в патогенезе АтД роль данного хемокина не выявлена.

TARC/CCL17 (тимусом и активацией регулируемый хемокин) – белок, экспрессирующийся в тимусе и коррелирующий с распространенностью и тяжестью патологического процесса при АтД, является объективным маркером, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью [226, 228, 337, 438, 447, 451]. Однако основное значение TARC/CCL17 в патогенезе дерматоза, а также его терапевтический потенциал до конца не исследованы.

Информация о синтезе TARC/CCL17 кодируется в локусах хромосомы 16q13 [226, 228, 438]. TARC/CCL17 комплаентен CCR4, который экспрессируется Th2-лимфоцитами, NK-клетками, тромбоцитами, базофилами и эозинофилами [226, 228, 337, 451]. TARC/CCL17 является фактором хемотаксиса для моноцитов, базофилов, дендритных клеток, эозинофилов, NK-клеток, лимфоцитов и может усиливать агрегацию тромбоцитов [161, 226, 337, 451]. После миграции Th2-лимфоциты синтезируют в очаге поражения IL-4, IL-5, IL-13, способствующие активации В-лимфоцитов и продукции IgE [15, 218, 226, 337, 425]. Стимулируют экспрессию TARC/CCL17 кератиноцитами цитокины IFN γ и TNF α , связываясь с тропным рецептором и активируя сигнальные пути янус-киназы и протеинкиназы соответственно [226, 337]. Эндотелиальные клетки пораженного участка кожи с помощью адгезии Т-клеток памяти индуцируют синтез TARC/CCL17 [226].

TARC/CCL17 оказывает влияние на Т-хелперы 2 типа через взаимодействие с рецептором CCR4, регулируя миграцию лимфоцитов и Т-клеток памяти [193, 337,

343]. Хемокин в больших концентрациях синтезируется дендритными клетками кожного покрова, особенно при буллезном пемфигоиде, Т-клеточной лимфоме, однако его концентрация не изменяется при псориазе [337]. Известно, что хемокин TARC/CCL17 и рецептор CCR4 принимают участие в патогенезе бронхиальной астмы и АтД, однако точные его механизмы воздействия не изучены [226, 228, 438, 451].

MIP-1 α /CCL3 (макрофагальный воспалительный белок 1 α) влияет на миграцию дендритных клеток, моноцитов и нейтрофилов в очаг поражения при воздействии IL-2 [193, 224]. Считается медиатором клеточно-опосредованных реакций [97, 125, 224]. Обладает сродством к протеогликанам, особенно к гепарину [224]. MIP-1 α /CCL3 синтезируется Т-клетками, НК-клетками, В-лимфоцитами, дендритными клетками под влиянием ЛПС микроорганизмов, вирусов, провоспалительных цитокинов и связывается с хемокиновым рецептором CCR5 [224]. К основным функциональным обязанностям MIP-1 α /CCL3 относят участие в воспалении, эпителизацию дефектов кожи, ингибирование гемопоэтических клеток, активацию остеокластов, образование метастазов и препятствие заражению ВИЧ [193, 224]. Доказано, что активация экспрессии MIP-1 α /CCL3 происходит под влиянием молекул адгезии ICAM-1 [224]. Высокие концентрации MIP-1 α /CCL3 выявлены при вирусных заболеваниях и патологиях дыхательной системы аллергического генеза [224]. Активирует фибробласты и макрофаги для продукции IL-1, IL-6 и TNF α [142, 193, 224]. MIP-1 α /CCL3 привлекает в очаг повреждения моноциты и макрофаги, которые синтезируют БАВ и факторы роста, стимулирующие и активирующие кератиноциты, эндотелиоциты, фибробласты, а также коллагеназу и протеазы, способствующие изменению архитектоники внеклеточного матрикса [224].

MIP-1 β /CCL4 (макрофагальный воспалительный белок 1 β) привлекает моноциты [193]. Считается медиатором клеточно-опосредованных реакций, способствует миграции нейтрофилов и макрофагов в очаг поражения и запускает синтез цитокинов соответствующего профиля [97, 125, 351]. Синтезируется Т- и В-лимфоцитами, эндотелиоцитами, кератиноцитами и фибробластами [142, 351].

Усиливает миграцию моноцитов и НК-клеток в очаг воспаления [142, 351]. Экспрессия MIP-1 β /CCL4 активируется эндотоксинами бактерий, IL-2 и IL-12 [351]. Тропность MIP-1 β /CCL4 проявляется к CCR1, CCR2 и CCR5 рецепторам, однако при низком pH их взаимодействие угнетается [239]. MIP-1 β /CCL4 блокирует рецепторы на лейкоцитах, препятствуя заражению ВИЧ [224, 351]. Однако основная функция MIP-1 β /CCL4 при АтД до сих пор не изучена.

MIP-3 α /CCL20 (макрофагальный воспалительный белок 3 α) экспрессируется эпителиальными клетками, Т-лимфоцитами памяти, Th17-лимфоцитами, способен привлекать моноциты, В-лимфоциты, дендритные клетки в очаг воспаления через взаимосвязь с CCR7 и CCR6 [193].

Известно, что MIP-3 α /CCL20 инициирует миграцию Th17-лимфоцитов, однако в очаге поражения концентрация MIP-3 α /CCL20 уменьшается, способствуя обсеменению кожи условно-патогенной флорой [428]. Этот процесс поддерживает IL-4, подавляя в кератиноцитах экспрессию цитокин-индуцибельного SH2-содержащего белка-1 [428]. Таким образом, Th2-лимфоциты, синтезируя IL-4, могут регулировать взаимодействие между IL-17A и кератиноцитами [428].

MIG/CXCL9 (монокин, индуцированный интерфероном гамма) – продуцируется Th1-лимфоцитами, НК-клетками, дендритными клетками, макрофагами, эозинофилами, тиреоцитами, эндотелиоцитами, опухолевыми клетками и фибробластами при участии IFN γ [88, 256, 263]. Способен взаимодействовать с CXCR3 рецептором на поверхности клеток в дермальных инфильтратах, подавляя синтез коллагеновых волокон [256, 263]. Продукция MIG/CXCL9 снижается при блокировании реакций пути янус-активированной киназы и уменьшении концентрации молекул транскрипционного пути активации синтеза IFN γ [88, 256, 263]. ЛПС бактериальной стенки и галактозамины усиливают экспрессию молекул MIG/CXCL9, что может усугубить воспалительный процесс и активировать апоптоз [183, 256]. Многочисленные исследования динамики MIG/CXCL9 проводятся при онкологических заболеваниях, где используются моноклональные антитела для терапии пациентов, однако при АтД динамика показателей MIG/CXCL9 практически не исследовалась [256].

ENA-78/CXCL5 (эпителиальный нейтрофил-активирующий белок-78) синтезируется эндотелиоцитами, кератиноцитами, эозинофилами, фибробластами при активации их $IL-1\alpha$ и $TNF\alpha$ [42, 361]. ENA-78/CXCL5 увеличивает концентрацию свободного кальция и способствует высвобождению эластазы, за счет чего активируется миграция нейтрофилов в патологический очаг из сосудистого русла и инициация синтеза медиаторов [361]. В современных научных исследованиях ENA-78/CXCL5 рассматривается как хемокин, участвующий не только в воспалительных реакциях, но и в аутоиммунных процессах [361]. Так доказана взаимосвязь экспрессии ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови с антинейронными аутоантителами у детей, страдающими аутизмом [361]. Известно, что ENA-78/CXCL5 может синтезироваться вместе с $IL-8$ и фактором роста меланомы под влиянием ЛПС микроорганизмов и провоспалительных цитокинов за очень короткий период времени, обеспечивая взаимосвязь между врожденным и адаптивным иммунными ответами [361]. Эозинофилы, синтезируя ENA-78/CXCL5, способны активировать миграцию нейтрофилов, имеющих на своей поверхности рецептор CXCR2, а также способствовать реструктуризации соединительной ткани [361]. Однако патофизиологическая роль ENA-78/CXCL5 в развитии АтД до сих пор неизвестна.

$GRO\alpha/CXCL1$ (онкоген α , связанный с ростом) активирует нейтрофилы и моноциты [192]. Синтезируется кератиноцитами и эндотелиоцитами [446]. Хемокины $GRO\alpha$ и $IL-8$ способны взаимодействовать с одним общим рецептором CXCR2 через связывание с протеогликанами и с CXCR1 на нейтрофилах [446]. Продукция $GRO\alpha/CXCL1$ активируется $TNF\alpha$ и окисленными ЛПНП в эндотелиоцитах [446]. По немногочисленным литературным данным, $GRO\alpha/CXCL1$ участвует не только в усилении воспалительных реакций и эпителизации кожных дефектов, но и в развитии злокачественных образований и прогрессировании атеросклероза [168, 169, 446]. Однако влияние $GRO\alpha/CXCL1$ на этиопатогенез АтД неизвестно и требует изучения.

I-TAC/CXCL11 (индуцированный интерфероном Т-клеточный α -хемоаттрактант) продуцируется Th1-лимфоцитами, базальными кератиноцитами

при участии $IFN\gamma$ [263]. Способен взаимодействовать с CXCR3 и CXCR7 рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов, Th17-лимфоцитов, В-клеток, НК-клеток, эндотелиальных, эпителиальных и дендритных клеток [88, 181, 263, 431]. Вызывает внутриклеточную индукцию кальция и способствует образованию гранул [88]. В патогенезе АтД роль I-TAC/CXCL11 неизвестна, что безусловно требует изучения.

IL-8/CXCL8 (интерлейкин 8) является провоспалительным хемокином, синтезируемым моноцитами, кератиноцитами, эндотелием, тучными клетками, макрофагами [193]. По современным литературным данным, IL-8/CXCL8 можно считать маркером хронического течения АтД и клеточно-опосредованных реакций [89, 97, 125]. IL-8/CXCL8 участвует в формировании папул [89, 97, 125]. Цитокин может накапливаться в клетках и в нужный момент продуцироваться. Основными активаторами синтеза IL-8/CXCL8 при АтД являются микробные триггеры, IL-1 β , TNF α [193]. Нейтрофилы на своей поверхности способны экспрессировать рецепторы для IL-8/CXCL8 [193]. Однако кроме нейтрофилов IL-8/CXCL8 осуществляет хемотаксис лимфоцитов, базофилов и эозинофилов в патологический очаг поражения кожи [193]. IL-8/CXCL8 связывается с глюкозаминогликанами на мембране эндотелиоцитов и путем трансцитоза перемещается внутрь кровеносного сосуда, способствуя выходу нейтрофилов в кожу [193]. В очаге поражения IL-8/CXCL8 активирует нейтрофилы для синтеза биологически активных веществ, внеклеточных нейтрофильных ловушек и способствует неоангиогенезу [193].

Хемокины в очаге поражения обладают многогранными функциями, что обуславливает их важное значение в процессах воспаления и иммунных реакций, однако в современных литературных источниках очень мало информации о их роли в патогенезе АтД. Хемокины имеют короткий период полураспада и могут быть потенциальными маркерами диагностики и контроля эффективности лечения АтД [43, 351].

1.5. Роль нейтрофилов и внеклеточных нейтрофильных ловушек в развитии воспалительных изменений кожи

В современных литературных источниках достаточно информации о роли нейтрофилов в очаге поражения при АтД, но абсолютно нет данных об участии внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ) в патологическом процессе. Известно, что у пациентов с АтД происходит инфильтрация дермы нейтрофилами под влиянием ИЛ-17 и ИЛ-23. В тканях, в частности в коже, нейтрофил постоянно мигрирует, в этом ему помогают ферменты – эластаза, селектины и интегрины. Огромное количество рецепторов на поверхности нейтрофилов показывает их многогранность в совершаемых функциональных обязанностях [29, 38, 104]. К основным функциям нейтрофилов в очаге поражения кожи можно отнести синтез цитокинов, осуществление фагоцитоза, формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек [29, 38, 47, 115, 232, 302]. Их состав многокомпонентный – белки, ферменты, ядерные структуры, миелопероксидаза, лизоцим, кателицидин, дефензины и прочие молекулы [236, 246, 257, 300, 366]. Формирование и выделение ВНЛ является итогом трансформации нейтрофила и его реорганизации, с последующим запуском процессов апоптоза [28, 42, 146, 231, 241]. При АтД возможными активирующими факторами для формирования ВНЛ могут служить условно-патогенная микрофлора на поверхности кожи, вирусы, аутоантигены, образованные при повреждении или гибели клеток [32, 33, 47, 102, 293, 405]. Взаимодействие нейтрофила с его активаторами может осуществляться через TLRs, FcR или другие структуры [100, 115, 241, 441]. Стимулировать образование ВНЛ может ИЛ-8 и лейкотриен В4.

Описаны наблюдения, при которых *Staphylococcus aureus*, населяющий кожу при АтД, вырабатывает эндонуклеазу, разрушая ВНЛ и сохраняя свою способность к жизнедеятельности и размножению [423]. Вопрос о значимости ВНЛ при АтД остается открытым ввиду отсутствия научных исследований по данной тематике.

1.6. Роль эндотелина-1 в развитии воспалительных реакций кожи

По данным современной литературы, очень мало исследований, посвященных влиянию эндотелина-1 на развитие АД [30, 62, 176, 227, 382]. Синтезировать эндотелин-1 могут клетки кожи, гепатоциты, базофилы, астроциты, клетки нервной системы, гладкомышечные клетки сосудов и эндотелий [30, 39, 61, 219, 227, 315]. Эндотелин-1 образуется под влиянием цитокинов, адреналина после механического воздействия за незначительный промежуток времени, быстро расходуется и не накапливается в клетках [61, 227, 364, 444]. На увеличение синтеза эндотелина-1 влияет трансформирующий фактор роста β , снижение его концентрации происходит под влиянием аутоантител, в том числе, обладающих абзимными свойствами [61, 227, 381]. В настоящее время известно, что эндотелин-1 обладает не только вазоконстрикторными свойствами, но и другими прямыми и опосредованными эффектами, проявляющимися при активации соответствующих рецепторов, экспрессируемых клетками головного мозга, сердечной мышцы, гладкомышечными клетками сосудистой стенки, ЖКТ и других систем [30, 61, 219, 315]. Биологические эффекты эндотелина-1 зависят от его концентрации [61]. Низкий уровень активирует синтез факторов релаксации, оксида азота, натрийуретического пептида, некоторых эйкозаноидов, вызывающих расширение сосудов [39, 61]. Увеличение концентрации эндотелина-1 способствует развитию вазоспазма и пролиферации средней оболочки мелких артерий [39, 61]. Существуют исследования, продемонстрировавшие роль медиаторов тучных клеток на продукцию эндотелина-1 и подавление синтеза цитокинов [61].

Непосредственно в коже эндотелин-1 принимает участие в активации тирозиназы и продукции меланина [61, 363]. Кроме этого, эндотелин-1 влияет на регуляцию синтеза цитокинов лимфоцитами, усиливает митогенез, фиброз сосудистой стенки и пролиферацию клеток [61, 364, 444]. При развитии «атопического марша» эндотелин-1 участвует в механизмах удушья при обострении бронхиальной астмы, способствует гиперреактивности и отеку бронхов, активирует продукцию коллагеназы и провоспалительных цитокинов,

усугубляя гипертрофию гладкомышечных структур бронхов и эпителиоцитов, усиливает хемотаксис нейтрофилов [61, 176, 251, 364, 382, 444]. Несмотря на прицельное изучение эндотелина-1 в патогенезе бронхиальной астмы и сердечно-сосудистых нарушений, его роль в развитии АтД до конца не изучена.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика групп больных атопическим дерматитом согласно шкале SCORAD, определение дермографизма и интенсивности зуда с помощью визуальной аналоговой шкалы

На первом этапе исследования проведено анкетирование 1284 пациентов с диагнозом АтД, обратившихся за медицинской помощью в ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Забайкальского края в г. Чите в период с 2014 по 2021 год. Авторская анкета включала вопросы о стаже заболевания АтД, частоте обострений и длительности ремиссий, сопутствующих заболеваниях, питании, наследственном и аллергологическом анамнезах, применяемой системной и топической терапии. Согласно критериям включения (стаж заболевания АтД более 2 лет, наличие подписанного добровольного информированного согласия, отсутствие сопутствующих заболеваний, в том числе хронических в стадию ремиссии) и критериям исключения из исследования (сопутствующие острые и хронические заболевания в анамнезе, в том числе в стадию ремиссии, проведение лекарственной терапии (НПВС, H1-блокаторы, системные и топические глюкокортикостероиды, циклоспорины, ингибиторы кальциневрина) и/или общей узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии в течение 2 месяцев до включения пациента в исследование, беременность и лактация, клинические признаки вторичного инфицирования кожи, длительность ремиссии АтД менее 2 месяцев после купирования обострения заболевания в рамках исследования) сформирована основная группа пациентов для забора биологического материала (кровь, кожный экссудат, мазок-отпечаток), состоящая из 160 пациентов с АтД, получавших терапию в условиях стационарного отделения на базе ГУЗ «Краевой кожно-

венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Забайкальского края (г. Чита). Длительность терапии в стационарных условиях составляла не более 14 койко-дней, при отсутствии разрешения клинических симптомов пациенты наблюдались в амбулаторных условиях до достижения полной ремиссии. Обследование пациентов проводилось дважды: во время обострения АД до начала терапии заболевания и в период стойкой ремиссии, длившейся не менее 2 месяцев, во время которой пациенты использовали базисную терапию в виде эмоленгов. Терапия в период обострения заболевания назначалась согласно клиническим рекомендациям РОДВК по ведению больных с АД:

- гипоаллергенная диета;
- базисная терапия – эмоленты;
- системная терапия – антигистаминные препараты (клемастин, хлоропирамин, лоратадин, цетиризин), системные глюкокортикостероиды (бетаметазон, метилпреднизолон, преднизолон), циклоспорин;
- наружная терапия – топические ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус), топические глюкокортикостероиды (клобетазол, бетаметазон, триамцинолон, флутиказон, мометазон, метилпреднизолон ацепонат, гидрокортизона бутират, гидрокортизон), пиритион цинк, анилиновые красители (фукорцин, метиленовый синий);
- физиотерапевтическое лечение – фототерапия (УФВ диапазон, длина волны 310–315 нм с максимумом эмиссии 311 нм) [8].

Лабораторные исследования были выполнены на базе лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Настоящее исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, протокол № 92 от 29.10.2018 года.

Всех пациентов, включенных в исследование, полностью информировали о дизайне исследования и о ходе его проведения, что отражено в добровольном

информированном согласии, которое каждый пациент подписал перед включением его в группу исследования (Рисунок 1).

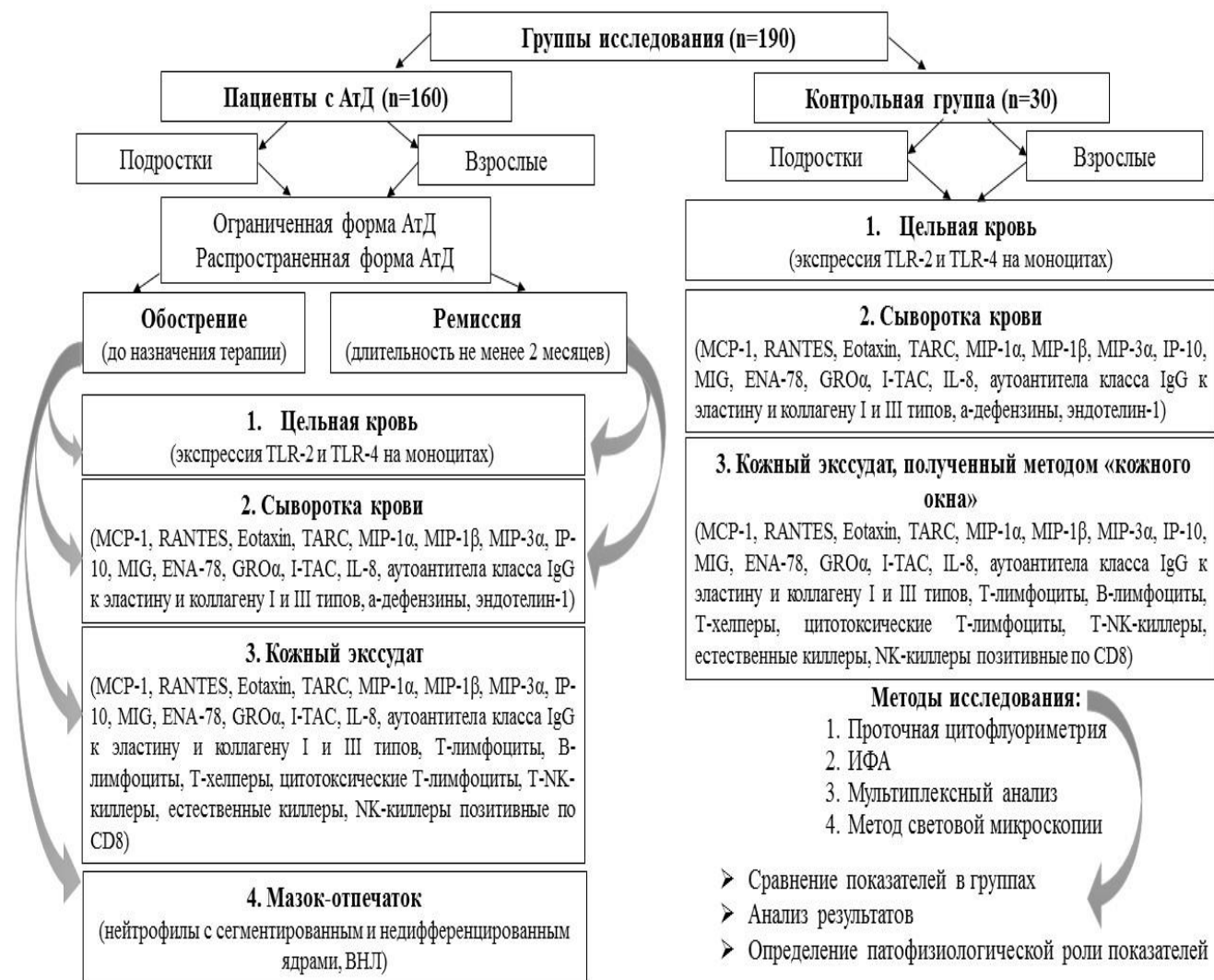


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Под наблюдением находились 160 пациентов с АтД в возрасте от 13 до 44 лет. Из них 78 пациентов (48,75%) женского и 82 пациента (51,25%) мужского пола. Все пациенты были расформированы в 2 равные группы (n=80) согласно возрасту: подростки – от 13 до 18 лет и взрослые от 18 до 44 лет. Каждая группа была разделена на 2 подгруппы (n=40) согласно площади поражения кожи: пациенты с ограниченной и распространенной формами АтД. Диагностику АтД проводили, базируясь на критерии Hanifin и Rajka, степень тяжести оценивали согласно шкале SCORAD (легкая степень – менее 25 баллов, средняя степень – от 25 до 50 баллов, тяжелая степень – более 50 баллов) [61, 251].

Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев от 13 до 44 лет (15 человек в возрасте от 13 до 18 лет; 15 человек в возрасте от 18 до 44 лет). Все добровольцы на момент осмотра были клинически здоровы, не имели сенсibilизации к аллергенам, хронических заболеваний, в том числе в стадию ремиссии, кожных морфологических элементов,отягощенного наследственного аллергологического анамнеза и в течение одного месяца до включения в исследование не применяли лекарственные препараты системного и топического действия.

В ходе проведения исследования у всех пациентов в период обострения до назначения топической и системной терапии и в период ремиссии длительностью не менее двух месяцев определялись площадь пораженного участка кожи, интенсивность проявлений кожной симптоматики и субъективных клинических проявлений в виде кожного зуда и нарушения сна.

Для оценки интенсивности проявлений кожного зуда применялась классификация по визуальной аналоговой шкале: 0 баллов – кожный зуд отсутствует, от 1 до 3 баллов – слабый кожный зуд, от 4 до 7 баллов – умеренный кожный зуд, от 8 до 10 баллов – интенсивный кожный зуд [61, 251].

У всех пациентов в период обострения и ремиссии, а также у здоровых добровольцев определялся дермографизм при проведении ребром одноразового шпателя по коже груди или спины в виде вертикальных и горизонтальных полос. Через 15-20 секунд в месте контакта ребра одноразового шпателя с кожей появлялись полосы белого цвета, что свидетельствовало о наличии белого дермографизма, появление красного цвета – о красном дермографизме, при трансформации цветов фиксировали смешанный дермографизм.

2.2. Методы получения биологического материала

Забор крови для исследования осуществлялся из локтевой вены в одноразовые пробирки для забора крови Vacutainer с цитратом натрия утром натощак как у пациентов, так и у здоровых добровольцев. Центрифугирование

проводилось при 3000 об/мин в течение 15 минут, полученную плазму хранили при -70°C до исследования.

Забор кожного экссудата у пациентов с АД осуществялся с помощью одноразового инсулинового шприца и одноразовой иглы диаметром 20G из экссудативных морфологических элементов с последующим перемещением в одноразовые микропробирки емкостью 0,5 мл. Полученный кожный экссудат хранился при -70°C до исследования.

У здоровых добровольцев кожный экссудат получали методом «кожного окна» согласно медицинской технологии В.В. Климова, А.А. Денисова, Е.К. Фирсовой и соавторов «Способ оценки минимальной воспалительной активности кожи при atopическом дерматите в стадии ремиссии» ФС № 2010/217 от 10.06.2010 [184]. Для осуществления данной манипуляции кожу на передней поверхности предплечья двукратно обрабатывали одноразовой спиртовой салфеткой, затем при помощи стерильного скальпеля осуществляли десквамацию верхних слоев эпидермиса до появления специфического блеска на участке кожи диаметром 0,5 см, при этом нетронутыми оставались слои базальных и шиповатых клеток [184]. На этот участок кожи плотно прикреплялась емкость объемом 2 мл, предварительно заполненная 1мл 0,9% раствора натрия хлорида, затем плотно фиксировалась гипоаллергенным пластырем и стерильным бинтом. Через 6 часов камеру снимали и одноразовым инсулиновым шприцем перемещали содержимое емкости в одноразовые микропробирки емкостью 1,5 мл с закрывающейся крышкой и хранили до исследования при -70°C .

2.3. Исследование показателей методом проточной цитофлуориметрии

Для мультиплексного исследования хемокинов MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, IP-10/CXCL10, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4, MIG/CXCL9, MIP-3 α /CCL20, ENA-78/CXCL5, GRO α /CXCL1, I-TAC/CXCL11, IL-8/CXCL8 в сыворотке крови и кожном экссудате методом проточной цитофлуориметрии применяли панели The LEGEND plex™ Human

Proinflammatory Chemokine Panel (13-plex) в соответствии с протоколом производителя. Экспрессию Toll-подобных рецепторов на моноцитах определяли методом четырехпараметрического фенотипирования в крови, используя комбинации моноклональных антител к активационным маркерам (CD282, CD284) фирмы Beckman Coulter (США) в соответствии с протоколом производителя.

2.4. Исследование уровня отдельных БАВ методом ИФА

Для исследования концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови применяли коммерческую иммуноферментную тест-систему фирмы «Biomedica Group» (Германия), для определения уровня α -дефенинов использовали тест-систему «Нускулт Биотек» (США) в соответствии с протоколами производителя. Исследование аутоантител к эластину, коллагену I и III типов в сыворотке крови и кожном экссудате проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением панелей AEB337Hu ELISA Kit for Anti-Elastin Antibody (США), AEA571Hu ELISA Kit for Anti-Collagen Type I Antibody (США), AEA176Hu ELISA Kit for Anti-Collagen Type III Antibody (США) в соответствии с протоколами производителя.

2.5. Исследование внеклеточных нейтрофильных ловушек в мазке-отпечатке методом световой микроскопии

Всем пациентам с АтД в период обострения заболевания брали мазок-отпечаток, прикладывая предметное стекло к эрозивному дефекту. Полученный материал окрашивали с помощью реакции Фельгена с реактивом Шиффа на ДНК [114]. В качестве реактива Шиффа использовалась фуксинсернистая кислота, взаимодействующая с альдегидными группами на ДНК. Полученный препарат погружался в 1 н. соляную кислоту на несколько секунд, затем его переносили в заранее нагретую до 60°C 1 н. соляную кислоту и помещали в термостат при

температуре 60°C на 8 минут, далее промывали холодной 1 н. соляной кислотой и помещали в реактив Шиффа на 1 час. Для удаления избытка реактива Шиффа препарат промывали сначала сернистой водой (3 смены по 4 минуты), а затем в проточной воде в течение 5 минут. После обрабатывали препарат 96% спиртом до появления малиновой окраски. Визуализация проводилась методом световой микроскопии с последующим подсчетом количества нейтрофилов с сегментированным и недифференцированным ядрами, а также внеклеточных нейтрофильных ловушек. С помощью данной реакции окрашивается дезоксирибоза, входящая в состав хроматина, таким образом, морфологическим критерием внеклеточных нейтрофильных ловушек являлась сетчатая структура, состоящая из нитей хроматина.

2.6. Исследование субпопуляции лимфоцитов в кожном экссудате

Для выявления основных субпопуляций лимфоцитов в кожном экссудате пациентов с АтД применялась панель моноклональных антител, конъюгированных с различными флуорохромами. Использовались антитела производства Beckman Coulter, США: CD3-FITC, CD16/CD56-PE, CD19-PC7, CD8-APC-Alexa Fluor 700™, CD4-Pacific Blue, CD45-Krome Orange; антитела производства Biolegend, США: HLA-DR- Brilliant Violet 785™. По завершении инкубации образцы однократно отмывали от несвязавшихся антител избытком забуференного фосфатами физиологического раствора (7 минут при 300 g), а полученный клеточный осадок ресуспендировали в 150 мкл забуференного фосфатами физиологического раствора, содержавшего 1% нейтрального параформальдегида (Sigma-Aldrich, США). Абсолютные значения были получены в одноплатформенной системе с помощью реагента FlowCount™ (Beckman Coulter, США). Подготовку образцов и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными Хайдуковым С.В. и соавторами [167]. Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре CytoFLEX (Beckman Coulter,

США). Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ CytExpert software v.2.3 и Kaluza™ v.2.1.1 (Beckman Coulter, США). В каждом образце анализировалось не менее 50000 событий.

2.7. Экспериментальное исследование *in vitro*: изучение активации фенотипов лимфоцитов аутоантителами класса IgG к эластину, выделенными из иммунных комплексов больных атопическим дерматитом

Для экспериментальной части исследования производили забор крови у 14 лиц, составляющих контрольную группу, и 14 пациентов в стадию ремиссии АД при полном отсутствии клинических проявлений заболевания. К полученной сыворотке крови больных АД в количестве 50 мкл добавляли 50 мкл 10% полиэтиленгликоля-6000 с последующей инкубацией в течение 10 минут при температуре 23°C. Сформированные иммунные комплексы осаждали с помощью центрифугирования при 3100g 10 минут, а затем растворяли в 0,01М трис-HCl-буфере объемом 50 мкл при pH 7,4, содержащем 0,15М NaCl и 0,02% NaN₃, и определяли уровень аутоантител класса IgG к эластину.

Мононуклеарные лейкоциты добровольцев здоровой группы выделяли на градиенте плотности Фиколла 1,077 (Histopaque®-1077, Sigma, США), в пропорции 1мл:1мл методом наложения с последующим центрифугированием (30 минут, 400g) в горизонтальном роторе. Из образовавшегося интерфазного кольца производили забор мононуклеарных лейкоцитов для трехкратного отмывания в культуральной среде с последующим подсчетом общего количества клеток и субпопуляций лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+; CD3+CD8+), несущих на своей поверхности CD 137 методом проточной цитофлуориметрии "Cytomics FC-500" (Beckman Coulter, США), применяя моноклональные антитела, к которым добавляли краситель 7-аминоактиномицин-D для определения жизнеспособных клеток. Чистота мононуклеаров лейкоцитов равнялась 98%. Клетки культивировали в 5% CO₂ при 37°C в шестилуночных планшетах с низкой адгезией (Costar 3471; Corning Glass, Corning, NY) в количестве 1×10⁶/мл в объеме 1 мл среды с добавлением 10% FCS,

2 mM L-аланил-L-глутамин, 50 мкг/мл гентамицина (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США) в течение 24 часов. Активаторами мононуклеаров являлись: Invitrogen Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28, который имитирует дендритные клетки, индуцируя CD3/CD28-опосредованную активацию Т-клеток *in vitro* и растворенные иммунные комплексы, имеющие максимальное содержание аутоантител класса IgG к эластину, полученные из крови пациентов с АД. Контролем служили образцы краткосрочной культуры мононуклеаров с внесенным в них физиологическим раствором. Спустя 24 часа определялись выше перечисленные показатели.

2.8. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных лабораторных данных проводилась с применением пакетов статистического анализа прикладных программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics Version 25.0. Для проверки на нормальность распределения количественных показателей использовался критерий Шапиро-Уилка. Для статистической обработки данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, применялись непараметрические методы. Для сравнения независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни, а для парных признаков (зависимых выборок) критерий Вилкоксона, для проверки статистических гипотез при сравнении нескольких независимых выборок применялся непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Корреляционный анализ выполнен по методике ранговой корреляции по Спирмену. Критический показатель уровня значимости и достоверности различий считался $p < 0,05$. Описательная статистика исследуемых показателей представлена медианой и межквартильными интервалами Me (25%; 75%).

На основе полученных данных с помощью пошагового подбора переменных была построена логистическая регрессионная модель с подсчетом отношения шансов и проверкой предсказательных свойств модели с помощью построения графика ROC-кривой.

Для исследования изучаемых показателей применяли факторный анализ, проводимый методом главных компонент с применением пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США), базирующийся на изучении переменных, которые являются статистически значимыми и обладают разной степенью зависимости. С помощью факторного анализа были изучены интегрированные признаки, проведена комплексная оценка не только изучаемых показателей, но и в целом исследуемых групп пациентов. Факторный анализ проводился в несколько этапов: определение корреляционной матрицы, факторизация матрицы корреляций, определение значения факторов и их анализ. Полученные данные представлены в виде графиков и диаграмм.

Построение математической модели исследования базировалось на методе логистической регрессии и способствовало более глубокому анализу влияния изучаемых показателей на формирование стадии обострения АТД. Математическая модель позволяет выявить и проанализировать взаимосвязь между независимыми и зависимыми изучаемыми переменными, что отражено в количественных показателях. Для определения и сравнения информативности математической модели был проведен ROC-анализ с применением пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0». Построенная ROC-кривая в графическом варианте показывает специфичность и чувствительность исследуемого метода.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика больных атопическим дерматитом

Средний возраст подростков, принявших участие в исследовании, составил $15,8 \pm 2,1$ лет, средний возраст взрослых с АтД – $31,8 \pm 6,9$ лет. У всех пациентов стаж заболевания более 2 лет, средний стаж составил $11,3 \pm 6,8$ лет. Частота обострения заболевания в анамнезе от 2 до 4 раз в год, средняя частота обострений $2,9 \pm 0,6$ в год. У 78% пациентов выявлен отягощенный наследственный анамнез по аллергологическим и дерматологическим патологиям. К триггерным факторам, влияющим на обострение АтД, пациенты относили стрессовые ситуации (24%), алиментарные причины (31%), однако больше половины пациентов не могли связать обострение заболевания с каким-либо провоцирующим фактором.

Клиническая картина заболевания у подростков и взрослых имела отличительные особенности, несмотря на то, что у всех пациентов патологический процесс носил симметричный характер. У подростков доминировали морфологические элементы в виде лихенификации с выраженным кожным рисунком, образование везикул, серозно-геморрагических корочек, однако у взрослых преобладали эритематозно-сквамозные патологические очаги.

У подростков с ограниченной формой АтД объем патологического очага составлял до 10% от площади кожного покрова. Локализация кожного патологического процесса у подростков с ограниченным АтД отмечалась на коже лица в периорбитальной области и задней поверхности шеи, в локтевых сгибах и подколенных ямках, в области лучезапястных суставов. Основными морфологическими элементами были очаги лихенификации с выраженным кожным рисунком, единичные воспалительные папулы размером до 5 мм, единичные везикулы в диаметре до 3 мм с серозным экссудатом, эритематозно-сквамозные очаги в соответствии с рисунком 2.



Рисунок 2 – Пациент О., 17 лет. Ограниченный АтД, подростковый период, эритематозно-сквамозная форма, стадия обострения (на фото патологический очаг на коже тыльной поверхности левой кисти)

Распространенная форма АтД у подростков характеризовалась площадью поражения кожи от 10% до 50%. Патологический кожный процесс был представлен очагами эритемы ярко-красного цвета, воспалительными папулами, везикулами до 3 мм в диаметре с серозным содержимым, мелкопластинчатым шелушением, крупными очагами лихенификации с выраженным кожным рисунком, инфильтрацией, участками мокнущего, экскориациями и обильными серозно-геморрагическими корочками. Локализация кожного патологического процесса у подростков с распространенной формой АтД отмечалась на коже лица, особенно в периоральной и периорбитальной областях, на коже шеи, предплечий и кистей рук, в области лучезапястных суставов, на коже сгибательной поверхности конечностей, туловища в соответствии с рисунком 3.



Рисунок 3 – Пациент С., 13 лет. Распространенный АтД, подростковый период, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, стадия обострения (на фото патологический очаг на коже тыльной поверхности правой кисти и запястья, подколенных сгибов)

У взрослых с ограниченной формой АтД площадь поражения кожи составила не более 10% от объема кожного покрова. Локализовались патологические изменения на коже лица, преимущественно в периорбитальной области, на коже задней поверхности шеи и в области лучезапястных суставов. Основными клиническими проявлениями были эритематозно-сквамозные очаги с четкими границами, трещины, единичные везикулы и корочки.

При распространенной форме АтД у взрослых объем поражения кожи составлял от 10% до 50% от площади всего кожного покрова. Локализация морфологических элементов отмечалась на коже лица в периорбитальной и периоральной зонах, в заушной области, на задней поверхности шеи, на коже сгибательной поверхности локтевых, лучезапястных, коленных суставов, верхней части туловища. Патологический процесс был представлен эритематозно-сквамозными очагами с четкими границами, папуло-везикулярными элементами, трещинами, серозно-геморрагическими корочками в соответствии с рисунком 4.



Рисунок 4 – Пациент Н., 34 года. Распространенный АтД, взрослый период, эритематозно-сквамозная форма, стадия обострения (на фото патологический очаг на коже боковой поверхности туловища слева)

Индекс SCORAD у подростков с ограниченной формой заболевания составил от 14 до 19 баллов (среднее значение $16,1 \pm 1,3$ балла), у взрослых с ограниченным АтД – от 13 до 17 баллов (средний показатель $15,1 \pm 1,9$ балла). В ремиссию индекс SCORAD равнялся 0 баллов ($p < 0,05$). Индекс SCORAD у подростков с распространенным АтД составил от 29 до 36 баллов (среднее значение $31,8 \pm 2,7$ балла), у взрослых с распространенной формой заболеваний – от 30 до 37 баллов (среднее значение $34,2 \pm 1,6$ балла). В ремиссию индекс SCORAD при распространенной форме заболевания также составил 0 баллов ($p < 0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Значение индекса SCORAD у пациентов с АтД, баллы

Группы Стадия	Подростки с АтД		Взрослые с АтД	
	Ограниченная форма	Распространенная форма	Ограниченная форма	Распространенная форма
Обострение	$16,1 \pm 1,3$	$31,8 \pm 2,7$	$15,1 \pm 1,9$	$34,2 \pm 1,6$
Ремиссия	0	0	0	0

В период обострения АД белый дермографизм выявлен у 156 пациентов (97,5%), смешанный дермографизм проявлялся у 4 пациентов (2,5%). В период ремиссии белый дермографизм был выявлен лишь у 114 пациентов (71,25%), смешанный – у 30 пациентов (18,75%), красный – у 16 пациентов (10%). У здоровых добровольцев определен красный дермографизм в соответствии с рисунком 5.

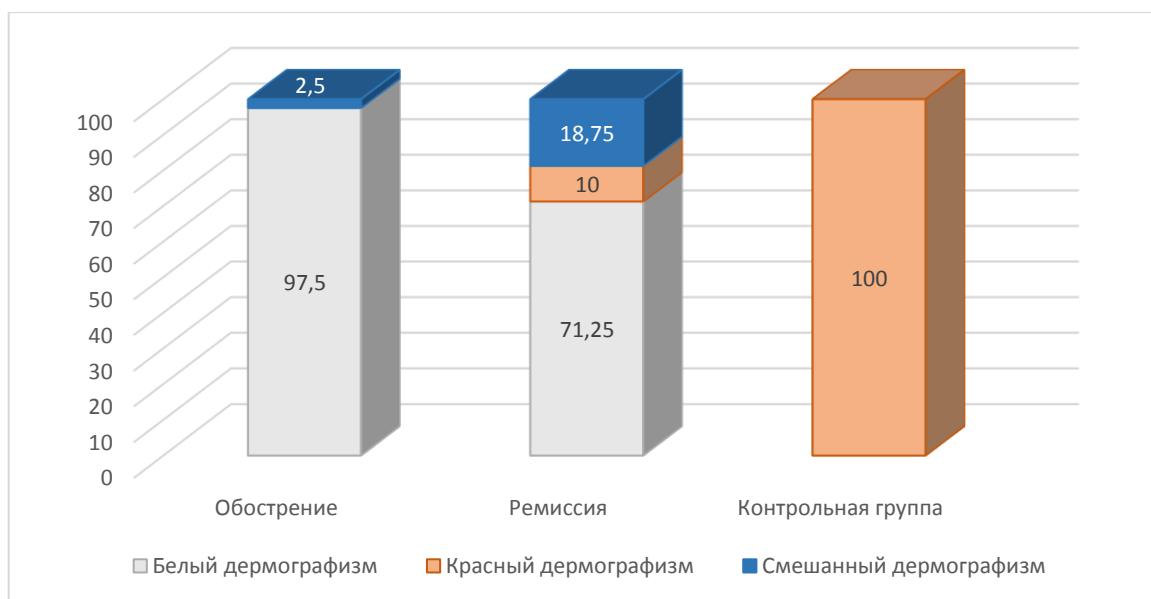


Рисунок 5 – Распределение пациентов с атопическим дерматитом по характеру выявленного дермографизма, %

Кожный зуд являлся субъективным симптомом у 94% пациентов, включенных в исследование. АД не сопровождался кожным зудом лишь в 6% случаев. Интенсивность кожного зуда зависела от распространенности патологического кожного процесса. У подростков с ограниченной формой АД средний показатель интенсивности кожного зуда составлял $3,7 \pm 0,9$ балла, у взрослых с аналогичной формой заболевания – $3,3 \pm 1,2$ балла. При распространенном кожном процессе у подростков интенсивность кожного зуда была $8,1 \pm 1,5$ балла, у взрослых – $7,5 \pm 1,4$ балла. В ремиссию АД у всех пациентов отсутствовал симптом кожного зуда.

3.2. Динамика уровня хемокина MCP-1/CCL2 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Хемокин MCP-1/CCL2 играет важную роль в воспалительных реакциях на системном уровне и в коже. Так, MCP-1/CCL2 рекрутирует в зону воспаления кожи моноциты, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, способствуя фиброзообразованию и в целом пролонгирует воспаление. Предпринята попытка оценить динамику MCP-1/CCL2 при АД не только в сыворотке крови, но и местно в кожном экссудате. Полученные результаты приведены ниже.

Концентрация MCP-1/CCL2 в сыворотке крови и в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», в контрольной группе подростков превышает показатели концентрации у взрослых. Так, в сыворотке крови здоровых добровольцев от 13 до 18 лет уровень MCP-1/CCL2 составляет 490,18 (399,74; 618,52) пг/мл, у здоровых взрослых – 478,3 (362,34; 594,26) пг/мл (Таблица 2).

Таблица 2 – Динамика уровня хемокина MCP-1/CCL2 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с atopическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АД	Стадия АД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (пг/мл)	490,18 (399,74; 618,52)	478,3 (362,34; 594,26)
		Экссудат (пг/мл)	459,96 (403,55; 516,37)	326,87 (302,43; 351,32)
Ограниченная форма АД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	572,19 (546,12; 636,5) <i>p1=0,0027</i>	580,1 (491,5; 751,63) <i>p1=0,0035</i> <i>p3=0,44</i>
		Экссудат (пг/мл)	2160,46 (1230,07; 2677,46) <i>p1<0,001</i>	2021,83 (1828,63; 2585,51) <i>p1<0,001</i> <i>p3=0,56</i>

Продолжение таблицы 2

	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	490,86 (467,79; 517,19) <i>p1=0,79</i> <i>p2=0,0017</i>	206,85 (143,08; 420,89) <i>p1=0,0001</i> <i>p2=0,0017</i> <i>p3=0,0001</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	654,49 (596,07; 688,56) <i>p1=0,002</i>	600,56 (450,51; 1081,03) <i>p1=0,0039</i> <i>p3=0,19</i>
		Экссудат (пг/мл)	483,87 (377,66; 587,97) <i>p1<0,0004</i> <i>p4=0,0000001</i>	1744,46 (1487,27; 1854,05) <i>p1=0,009</i> <i>p3=0,0000001</i> <i>p4=0,0000001</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	515,05 (463,23; 582,59) <i>p1=0,002</i> <i>p2=0,0019</i>	697,51 (588,8; 926,1) <i>p1=0,000001</i> <i>p2=0,9</i> <i>p3=0,00008</i>

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах; p4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

В сыворотке крови у подростков с ограниченной формой АтД в период обострения концентрация MCP-1/CCL2 равна 572,19 (546,12; 636,5) пг/мл ($p1=0,0027$), этот показатель ниже уровня MCP-1/CCL2 в группе взрослых с аналогичной формой заболевания – 580,1 (491,5; 751,63) пг/мл ($p1=0,0035$) в соответствии с рисунком 6.

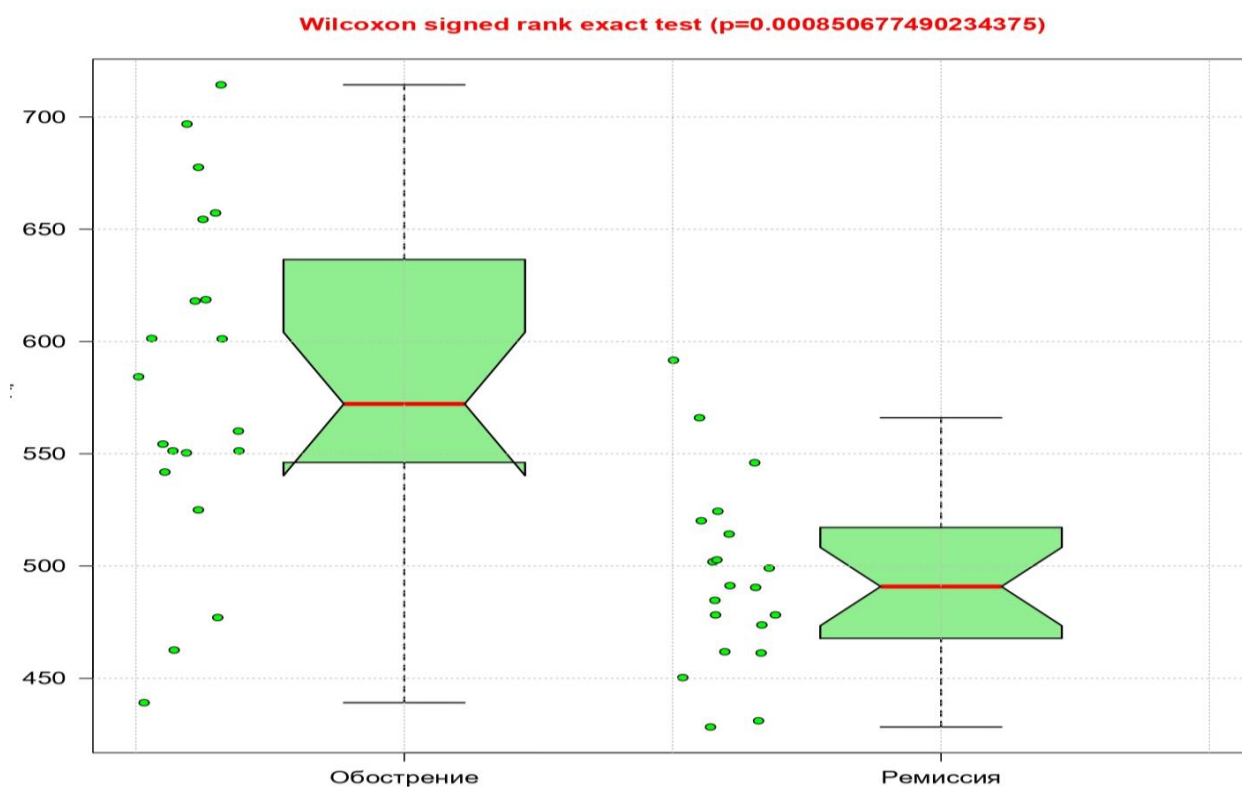


Рисунок 6 – Концентрация MCP-1/CCL2 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

В стадию ремиссии при ограниченной форме АтД концентрация MCP-1/CCL2 достоверно снижается у подростков до 490,86 (467,79; 517,19) пг/мл ($p_2=0,0017$) и в 2,8 раза у взрослых, составляя 206,85 (143,08; 420,89) пг/мл ($p_1=0,0001$; $p_2=0,0017$; $p_3=0,0001$). Динамика уменьшения уровня MCP-1/CCL2 приближает показатели к уровню контрольной группы у подростков и к более низким данным у взрослых ($p_1=0,0001$).

При распространенной форме АтД в период активных клинических проявлений значения MCP-1/CCL2 превышают показатели не только контрольной группы, но и данные при ограниченной форме заболевания как у подростков, так и у взрослых (Таблица 2). Однако в период обострения у подростков с распространенной формой АтД концентрация MCP-1/CCL2 составляет 654,49 (596,07; 688,56) пг/мл ($p_1=0,002$), что превышает показатели в группе взрослых с аналогичной формой заболевания – 600,56 (450,51; 1081,03) пг/мл ($p_1=0,0039$). В ремиссию у подростков в сыворотке крови уровень MCP-1/CCL2 достоверно

снижается и составляет 515,05 (463,23; 582,59) пг/мл ($p_1=0,002$; $p_2=0,0019$). В группе взрослых с распространенной формой АтД достоверного снижения показателей в ремиссию дерматоза не выявлено – 697,51 (588,8; 926,1) пг/мл ($p_1=0,000001$; $p_2=0,9$; $p_3=0,00008$) (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Концентрация МСР-1/ССL2 в сыворотке крови (пг/мл) у взрослых с распространенной формой АтД

У подростков контрольной группы в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», концентрация МСР-1/ССL2 равна 459,96 (403,55; 516,37) пг/мл, однако у здоровых взрослых его уровень ниже на 29%, что составляет 326,87 (302,43; 351,32) пг/мл (Таблица 2). В период обострения АтД при ограниченной форме у подростков и взрослых показатели МСР-1/ССL2 достоверно превышают данные контроля в 4,6 раза и в 6,1 раз соответственно [62]. Таким образом, концентрация у подростков составляет 2160,46 (1230,07; 2677,46) пг/мл ($p_1<0,001$), у взрослых – 2021,83 (1828,63; 2585,51) пг/мл ($p_1<0,001$).

При распространенной форме АтД прослеживается другая динамика МСР-1/ССL2, несмотря на большую вовлеченность кожи в патологический процесс,

выявленные показатели достоверно ниже, чем при ограниченной форме дерматоза. Так, у подростков с распространенным АтД концентрация MCP-1/CCL2 в кожном экссудате равна 483,87 (377,66; 587,97) пг/мл ($p_1 < 0,0004$; $p_4 = 0,0000001$), у взрослых – 1744,46 (1487,27; 1854,05) пг/мл ($p_1 = 0,009$; $p_3 = 0,0000001$; $p_4 = 0,0000001$). Однако у подростков эти показатели достоверно ниже на 23,91 пг/мл при сравнении с контролем, а у взрослых превышают его в 5,3 раза [62].

Если сравнивать концентрацию MCP-1/CCL2 в сыворотке крови и кожном экссудате, полученном методом «кожного окна» у здоровых добровольцев, то и у подростков, и у взрослых его уровень выше в сыворотке крови, чем в кожном экссудате. Однако при ограниченной форме АтД в период обострения у подростков и взрослых концентрация MCP-1/CCL2 выше в кожном экссудате в 3,7 раза, что составляет 2160,46 (1230,07; 2677,46) пг/мл ($p_1 < 0,001$) и в 3,4 раза соответственно – 2021,83 (1828,63; 2585,51) пг/мл ($p_1 < 0,001$). При распространенной форме АтД у подростков уровень MCP-1/CCL2 выше в сыворотке крови – 654,49 (596,07; 688,56) пг/мл ($p_1 = 0,002$), чем в кожном экссудате – 483,87 (377,66; 587,97) пг/мл ($p_1 < 0,0004$; $p_4 = 0,0000001$). У взрослых с распространенным кожным процессом выявлена обратная динамика: концентрация ниже в 2,9 раза в сыворотке крови – 600,56 (450,51; 1081,03) пг/мл ($p_1 = 0,0039$; $p_3 = 0,19$), чем в кожном экссудате – 1744,46 (1487,27; 1854,05) пг/мл ($p_1 = 0,009$; $p_3 = 0,0000001$; $p_4 = 0,0000001$).

Таким образом, при АтД концентрация MCP-1/CCL2 в сыворотке крови и кожном экссудате меняется в зависимости от возраста пациентов и площади поражения кожного покрова. Выявлено, что концентрация хемокина MCP-1/CCL2 в кожном экссудате превышает показатели в сыворотке крови.

3.3. Динамика уровня хемокина RANTES/CCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Хемокин RANTES/CCL5 участвует в воспалительных процессах, стимулируя неоваскуляризацию, и считается медиатором клеточно-опосредованных и аллергических реакций. Синтезируется Т-лимфоцитами, фибробластами,

моноцитами для рекрутизации Th1-лимфоцитов, В-клеток, базофилов и активации синтеза гистамина. При хронических воспалительных процессах влияет на миграцию лейкоцитов и индуцирует пролиферацию Т-киллеров. Проведен анализ динамики RANTES/CCL5 в сыворотке крови и в кожном экссудате. Полученные данные представлены ниже.

В контрольной группе подростков и взрослых концентрация RANTES/CCL5 больше в сыворотке крови, чем в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна». Так, контрольные показатели RANTES/CCL5 в сыворотке крови у подростков составляют 3295,68 (2991,23; 3600,13) пг/мл, у взрослых – 3921,94 (3671,46; 4632,15) пг/мл (Таблица 3).

Таблица 3 – Динамика уровня хемокина RANTES/CCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с atopическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (пг/мл)	3295,68 (2991,23; 3600,13)	3921,94 (3671,46; 4632,15)
		Экссудат (пг/мл)	2263,83 (2018,35; 2509,31)	3864,23 (3806,02; 3922,44)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	6261,83 (5509,93; 6533,07) <i>p1<0,0001</i>	5959,08 (5029,23; 6430,87) <i>p1<0,0001</i> <i>p3=0,09</i>
		Экссудат (пг/мл)	9328,59 (6711,29;12063,06) <i>p1<0,001</i>	7626,34 (6899,11; 8071,82) <i>p1<0,001</i> <i>p3=0,021</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	5867,41 (5827,13; 5978,86) <i>p1=0,00001</i> <i>p2=0,000089</i>	4864,46 (3791,93; 5904,87) <i>p1=0,037</i> <i>p2=0,017</i> <i>p3=0,00019</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	6991,49 (6470,52; 7279,16) <i>p1=0,00001</i>	6464,85 (6007,77; 7029,01) <i>p1<0,00001</i> <i>p3=0,11</i>

		Экссудат (пг/мл)	6340,43 (2876,07; 8274,06) $p1=0,002$ $p4=0,0019$	7724,85 (6318,42; 9753,18) $p1<0,001$ $p3=0,016$ $p4=0,045$
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	6089,83 (5536,82; 6810,98) $p1=0,00001$ $p2=0,015$	5892,28 (5544,59; 6216,57) $p1=0,0001$ $p2=0,079$ $p3=0,19$

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах; p4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

У подростков с ограниченной формой АтД концентрация RANTES/CCL5 в сыворотке крови составляет 6261,83 (5509,93; 6533,07) пг/мл ($p1<0,0001$), что превышает показатель контрольной группы в 1,9 раза (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Концентрация RANTES/CCL5 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

У взрослых с ограниченным АтД уровень RANTES/CCL5 в сыворотке крови ниже, чем у подростков, что составляет 5959,08 (5029,23; 6430,87) пг/мл ($p1 < 0,0001$) и превышает показатель в контрольной группе [50, 55]. При регрессе клинических проявлений ограниченного АтД концентрация RANTES/CCL5 в сыворотке крови достоверно уменьшается, однако остается выше показателей здоровых добровольцев. У подростков с ограниченным АтД в ремиссию концентрация равна 5867,41 (5827,13; 5978,86) пг/мл ($p1 = 0,00001$; $p2 = 0,000089$), у взрослых с аналогичной формой заболевания в ремиссию составляет 4864,46 (3791,93; 5904,87) пг/мл ($p1 = 0,037$; $p2 = 0,017$; $p3 = 0,00019$) [56].

При распространенном кожном процессе в стадию обострения у подростков уровень RANTES/CCL5 в сыворотке крови составляет 6991,49 (6470,52; 7279,16) пг/мл ($p1 = 0,00001$), что в 2,1 раза превышает показатель в контрольной группе (Таблица 3). У взрослых с распространенной формой АтД в период обострения концентрация RANTES/CCL5 в сыворотке крови составляет 6464,85 (6007,77; 7029,01) пг/мл ($p1 < 0,00001$), превосходя данные в группе пациентов с ограниченным кожным процессом и контрольные значения в 1,6 раза в соответствии с рисунком 9.

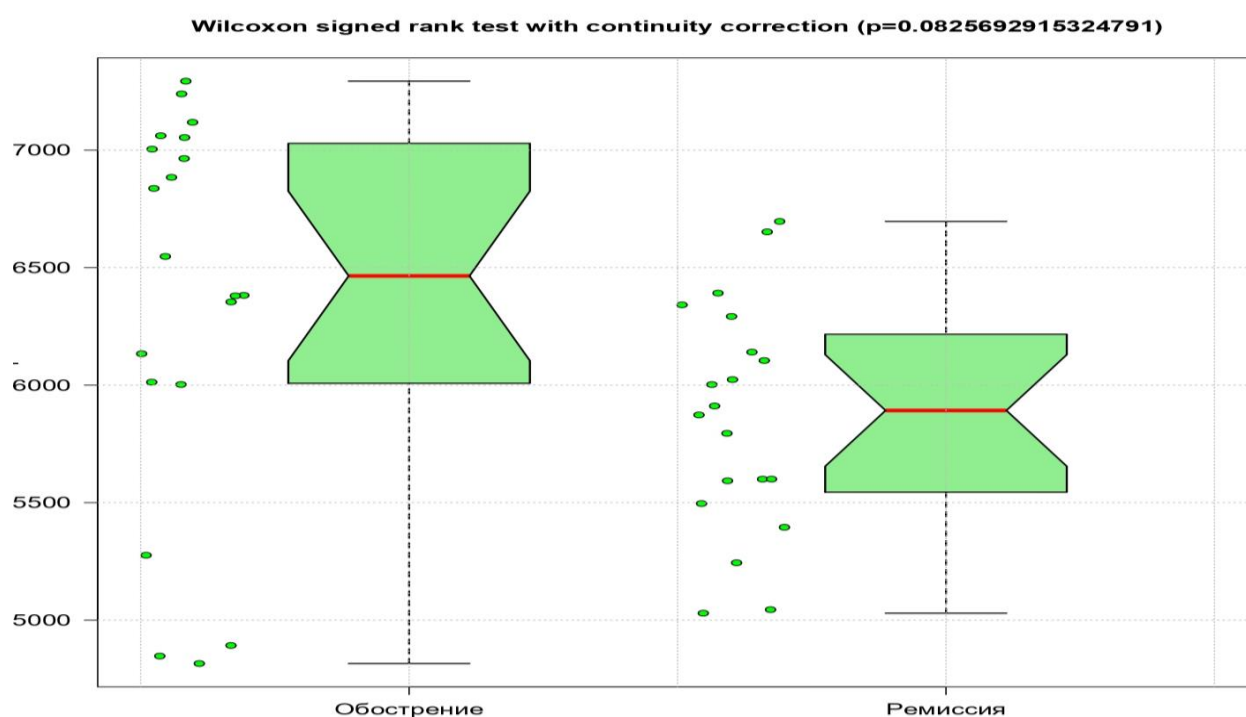


Рисунок 9 – Концентрация RANTES/CCL5 в сыворотке крови (пг/мл) у взрослых с распространенной формой АтД

В стадию ремиссии при распространенной форме АтД, независимо от возраста пациентов, концентрация RANTES/CCL5 достоверно снижается, составляя у подростков 6089,83 (5536,82; 6810,98) пг/мл ($p_1=0,00001$; $p_2=0,015$), у взрослых – 5892,28 (5544,59; 6216,57) пг/мл ($p_1=0,0001$; $p_2=0,079$). Данные значения превосходят показатели пациентов с ограниченной формой АтД в стадию ремиссии и контрольной группы.

У здоровых добровольцев концентрация RANTES/CCL5 в экссудате, полученном методом «кожного окна», меньше, чем в сыворотке крови (Таблица 3). У подростков показатель равен 2263,83 (2018,35; 2509,31) пг/мл, у взрослых – 3864,23 (3806,02; 3922,44) пг/мл. У подростков с ограниченной формой АтД уровень RANTES/CCL5 в кожном экссудате достоверно превышает показатели контрольной группы в 4,1 раза, составляя 9328,59 (6711,29; 12063,06) пг/мл ($p_1 < 0,001$) [50]. У взрослых с ограниченным АтД концентрация RANTES/CCL5 в кожном экссудате меньше, чем у подростков, однако в 1,9 раза больше, чем в контрольной группе, составляя 7626,34 (6899,11; 8071,82) пг/мл ($p_1 < 0,001$; $p_3=0,021$). При распространенной форме заболевания у подростков показатель RANTES/CCL5 равен 6340,43 (2876,07; 8274,06) пг/мл ($p_1=0,002$; $p_4=0,0019$), что в 2,8 раза достоверно превышает контрольные значения. У взрослых концентрация RANTES/CCL5 больше, чем в группе подростков с аналогичной формой заболевания, составляя 7724,85 (6318,42; 9753,18) пг/мл ($p_1 < 0,001$; $p_3=0,016$; $p_4=0,045$), что выше уровня в контрольной группе в 1,9 раза.

Таким образом, при АтД концентрация хемокина RANTES/CCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате увеличивается при появлении симптомов заболевания и снижается при их разрешении.

3.4. Динамика уровня хемокина Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Eotaxin/CCL11 является медиатором аллергических реакций. Синтезируется эндотелиоцитами, В-лимфоцитами, фибробластами, макрофагами,

гладкомышечными клетками и эозинофилами. Хемокин привлекает в патологический воспалительный очаг Th2-лимфоциты, базофилы, эозинофилы и активирует пролиферацию кератиноцитов эпидермиса, имеющих на поверхности мембраны рецептор CCR3. Проанализирована динамика уровня Eotaxin/CCL1 в сыворотке крови и кожном экссудате, полученные данные представлены ниже.

В контрольной группе концентрация Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови у подростков составляет 37,45 (21,05; 53,85) пг/мл, у взрослых – 38,41 (36,18; 41,63) пг/мл (Таблица 4).

Таблица 4 – Динамика уровня хемокина Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (пг/мл)	37,45 (21,05; 53,85)	38,41 (36,18; 41,63)
		Экссудат (пг/мл)	34,54 (31,15; 37,93)	40,81 (38,56; 43,06)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	72,16 (48,39; 110,47) <i>p1=0,000001</i>	63,9 (49,62; 82,31) <i>p1<0,000001</i> <i>p3=0,2</i>
		Экссудат (пг/мл)	174,78 (150,22; 190,59) <i>p1=0,0001</i>	53,85 (39,64; 66,70) <i>p1=0,0001</i> <i>p3=0,0000001</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	30,16 (27,62; 36,32) <i>p1=0,000002</i> <i>p2=0,00009</i>	43,6 (38,63; 49,0) <i>p1=0,007</i> <i>p2=0,0013</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	51,6 (32,11; 73,96) <i>p1=0,009</i>	127,14 (69,4; 163,74) <i>p1<0,0000001</i> <i>p3=0,47</i>
		Экссудат (пг/мл)	98,88 (86,48; 118,87) <i>p1=0,0001</i> <i>p4=0,00007</i>	57,38 (43,17; 66,42) <i>p1=0,00003</i> <i>p3=0,0000001</i> <i>p4=0,0000001</i>

	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	23,22 (19,55; 37,64) $p1=0,0008$ $p2=0,015$	55,12 (44,47; 69,56) $p1=0,00006$ $p2=0,00078$ $p3=0,0001$
--	----------	----------------------	--	--

Примечание – $p1$ – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; $p2$ – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; $p3$ – статистически значимая разница стадиями АтД в разных возрастных группах; $p4$ – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном эксудате;

У подростков с ограниченной формой АтД в сыворотке крови концентрация Eotaxin/CCL11 больше, чем у взрослых, что составляет 72,16 (48,39; 110,47) пг/мл ($p1=0,000001$) и 63,9 (49,62; 82,31) пг/мл ($p1<0,000001$) соответственно (Таблица 4). Однако при сравнении показателей с контрольной группой, у подростков уровень Eotaxin/CCL11 больше в 1,9 раза, у взрослых – в 1,6 раза, что представлено на рисунке 10.

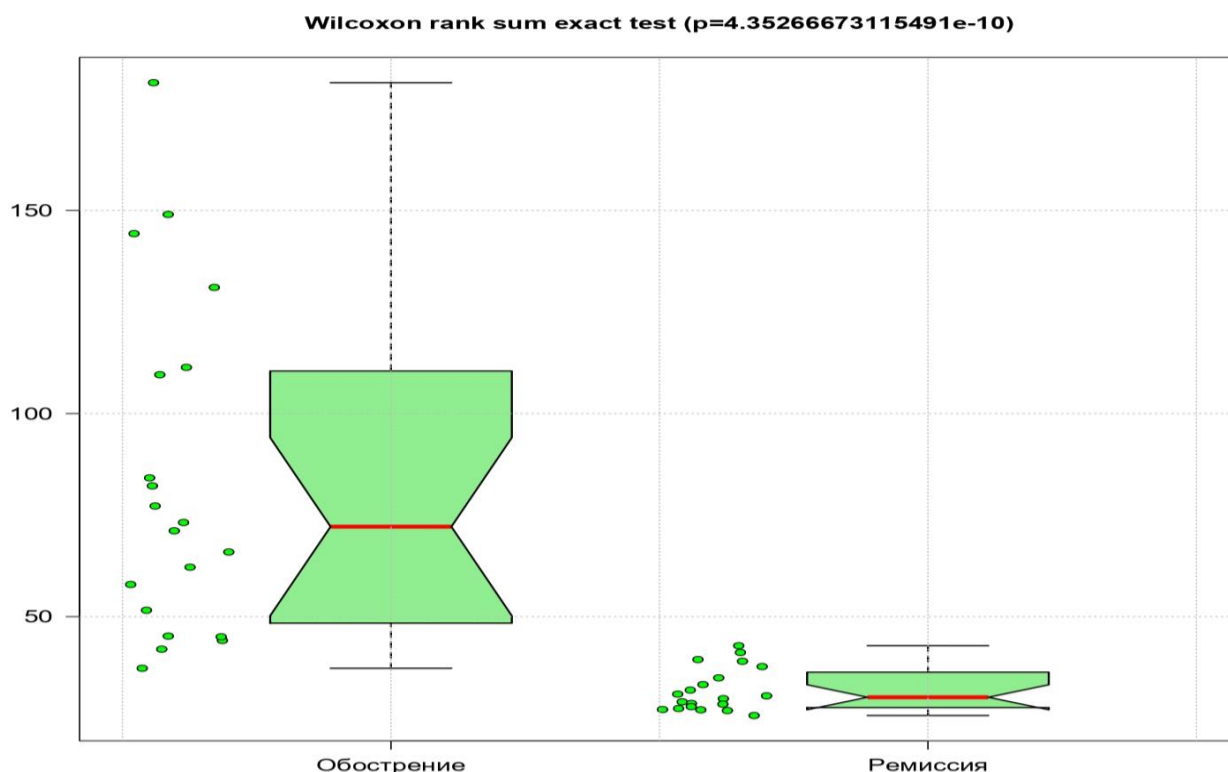


Рисунок 10 – Концентрация Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

В стадию ремиссии ограниченного АтД, независимо от возраста пациентов, концентрация Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови достоверно уменьшается. У подростков с ограниченной формой АтД она составляет 30,16 (27,62; 36,32) пг/мл ($p_1=0,000002$; $p_2=0,00009$), что на 7,29 пг/мл меньше контрольных значений. Однако у взрослых с ограниченной формой АтД в ремиссию концентрация Eotaxin/CCL11 равна 43,6 (38,63; 49,0) пг/мл ($p_1=0,007$; $p_2=0,0013$), что на 5,19 пг/мл выше показателя в контрольной группе. В период обострения при распространенной форме АтД у подростков и взрослых выявлена разнонаправленная динамика синтеза Eotaxin/CCL11 (Таблица 4). У подростков с распространенным кожным процессом концентрация составляет 51,6 (32,11; 73,96) пг/мл ($p_1=0,009$), что в 1,3 раза меньше значения в группе подростков с ограниченным АтД, однако в 1,3 раза больше, чем в контрольной группе. У взрослых с распространенным АтД в период обострения уровень Eotaxin/CCL11 равен 127,14 (69,4; 163,74) пг/мл ($p_1<0,0000001$), что в 2,4 раза больше, чем в группе подростков с аналогичным кожным процессом (Рисунок 11).

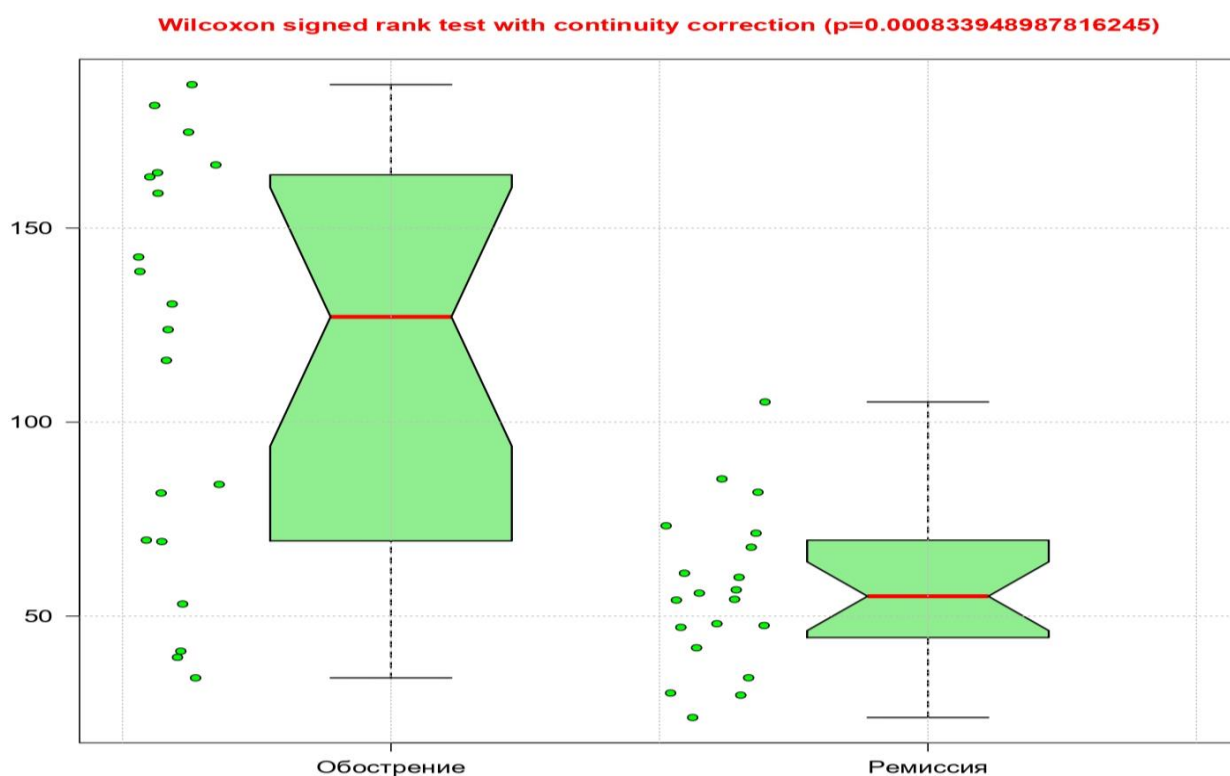


Рисунок 11 - Концентрация Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови (пг/мл) у взрослых с распространенной формой АтД

В ремиссию при распространенной форме АтД концентрация Eotaxin/CCL11 достоверно снижается у подростков в 2,2 раза, у взрослых – в 2,3 раза, составляя 23,22 (19,55; 37,64) пг/мл ($p_1=0,0008$; $p_2=0,015$) и 55,12 (44,47; 69,56) пг/мл ($p_1=0,00006$; $p_2=0,00078$; $p_3=0,0001$) соответственно. У подростков показатель в 1,6 раз ниже контрольного значения, однако у взрослых превосходит его в 1,4 раза.

Концентрация Eotaxin/CCL11 в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», у здоровых подростков составляет 34,54 (31,15; 37,93) пг/мл, у здоровых взрослых – 40,81 (38,56; 43,06) пг/мл (Таблица 4). При ограниченной форме АтД в период обострения уровень Eotaxin/CCL11 в кожном экссудате больше, чем контрольные значения у подростков в 5 раз, что составляет 174,78 (150,22; 190,59) пг/мл ($p_1=0,0001$), у взрослых – в 1,3 раза, соответствуя 53,85 (39,64; 66,70) пг/мл ($p_1=0,0001$; $p_3=0,0000001$) [62]. При распространенном кожном процессе в период обострения у подростков концентрация Eotaxin/CCL11 в кожном экссудате равна 98,88 (86,48; 118,87) пг/мл ($p_1=0,0001$; $p_4=0,00007$). Этот показатель ниже, чем в группе подростков с ограниченным процессом. У взрослых с распространенным АтД концентрация Eotaxin/CCL11 в кожном экссудате больше, чем при ограниченном процессе на 3,53 пг/мл, составляя 57,38 (43,17; 66,42) пг/мл ($p_1=0,00003$; $p_3=0,0000001$; $p_4=0,0000001$), однако в 1,4 раза превосходит контрольные показатели – 57,38 (43,17; 66,42) пг/мл ($p_1=0,00003$; $p_3=0,0000001$; $p_4=0,0000001$). У подростков с АтД концентрация Eotaxin/CCL11 в кожном экссудате больше, чем в сыворотке крови, независимо от распространенности кожного процесса. У взрослых прослеживается обратная динамика: показатели в сыворотке крови превосходят данные в кожном экссудате.

Таким образом, при АтД концентрация Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови увеличивается при появлении клинических симптомов АтД и уменьшается при их разрешении. Уровень Eotaxin/CCL11 в кожном экссудате при АтД достигает максимальных концентраций.

3.5. Динамика уровня хемокина TARC/CCL17 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

TARC/CCL17 является фактором хемотаксиса для моноцитов, базофилов, дендритных клеток, эозинофилов, NK-клеток, лимфоцитов и может усиливать агрегацию тромбоцитов. TARC/CCL17 оказывает влияние на Th2-клетки, регулируя миграцию лимфоцитов и Т-клеток памяти. Проанализирована динамика хемокина TARC/CCL17 в сыворотке крови и кожном экссудате у подростков и взрослых с разными формами дерматоза. Результаты анализа динамики хемокина TARC/CCL17 представлены ниже. Концентрация TARC/CCL17 в сыворотке крови в контрольной группе подростков составляет 71,45 (57,34; 75,72) пг/мл, в контрольной группе взрослых – 73,48 (62,34; 84,62) пг/мл (Таблица 5).

Таблица 5 – Динамика уровня хемокина TARC/CCL17 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с atopическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (пг/мл)	71,45 (57,34; 75,72)	73,48 (62,34; 84,62)
		Экссудат (пг/мл)	73,14 (65,16; 81,12)	77,14 (72,35; 81,93)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	195,26 (172,77; 305,55) <i>p1<0,0001</i>	304,27 (262,34; 395,31) <i>p1<0,0001</i> <i>p3=0,018</i>
		Экссудат (пг/мл)	324,85 (271,39; 355,44) <i>p1<0,0001</i>	83,94 (79,76; 92,07) <i>p1=0,002</i> <i>p3=0,0000001</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	121,83 (105,41; 131,74) <i>p1<0,0001</i> <i>p2=0,00016</i>	98,24 (89,63; 121,89) <i>p1<0,0001</i> <i>p2=0,0001</i> <i>p3=0,3</i>

Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	582,09 (406,39; 707,955) $p1=0,0001$	847,39 (373,48; 1658,71) $p1<0,0001$ $p3=0,009$
		Экссудат (пг/мл)	275,22 (243,52; 298,15) $p1<0,0001$ $p4=0,15$	251,74 (174,79; 284,26) $p1=0,0001$ $p3=0,041$ $p4=0,0000001$
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	239,91 (198,56; 300,40) $p1<0,0001$ $p2=0,00009$	301,02 (211,56; 381,08) $p1<0,0001$ $p2=0,0028$ $p3=0,15$

Примечание – $p1$ – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; $p2$ – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; $p3$ – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах; $p4$ – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

У подростков при обострении ограниченной формы АтД в сыворотке крови в 2,7 раза увеличивается уровень TARC/CCL17, составляя 195,26 (172,77; 305,55) пг/мл ($p1<0,0001$) в соответствии с рисунком 12.

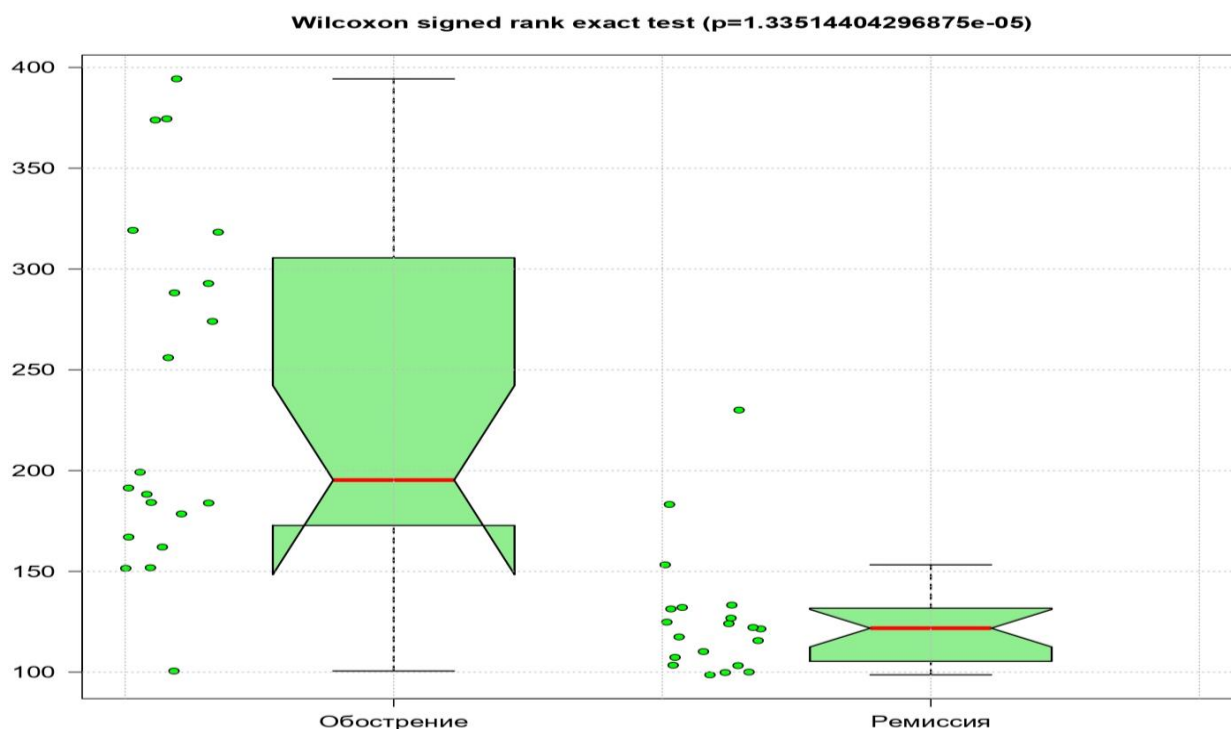


Рисунок 12 – Концентрация TARC/CCL17 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

Еще более выраженное увеличение концентрации TARC/CCL17 в 4,1 раза в сыворотке крови прослеживается у взрослых с ограниченным АтД.

В стадию ремиссии уровень TARC/CCL17 достоверно уменьшается у подростков в 1,6 раза до 121,83 (105,41; 131,74) пг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_2 = 0,00016$), у взрослых – в 3 раза до 98,24 (89,63; 121,89) пг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_2 = 0,0001$). Однако полученные данные превышают показатели контрольной группы у подростков в 1,7 раза, у взрослых – в 1,3 раза.

При распространенном кожном процессе в стадию обострения у подростков и взрослых концентрация TARC/CCL17 достоверно увеличивается при сравнении с показателями пациентов с ограниченным АтД и в группе контроля (Таблица 5). Так, у подростков с обострением распространенной формы АтД уровень TARC/CCL17 составляет 582,09 (406,39; 707,955) пг/мл ($p_1 = 0,0001$), что превосходит показатель контроля в 8,1 раза, а данные в группе подростков с ограниченным процессом – в 2,9 раза.

У взрослых с распространенным АтД концентрация TARC/CCL17 в сыворотке крови равна 847,39 (373,48; 1658,71) пг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_3 = 0,009$), что превышает показатель контрольной группы в 11,5 раз, а данные в группе взрослых с ограниченным АтД – в 2,7 раза. При разрешении клинических симптомов у подростков показатели уменьшаются в 2,4 раза, у взрослых – в 2,8 раза, что составляет 239,91 (198,56; 300,40) пг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_2 = 0,00009$) и 301,02 (211,56; 381,08) пг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_2 = 0,0028$) (Рисунок 13).

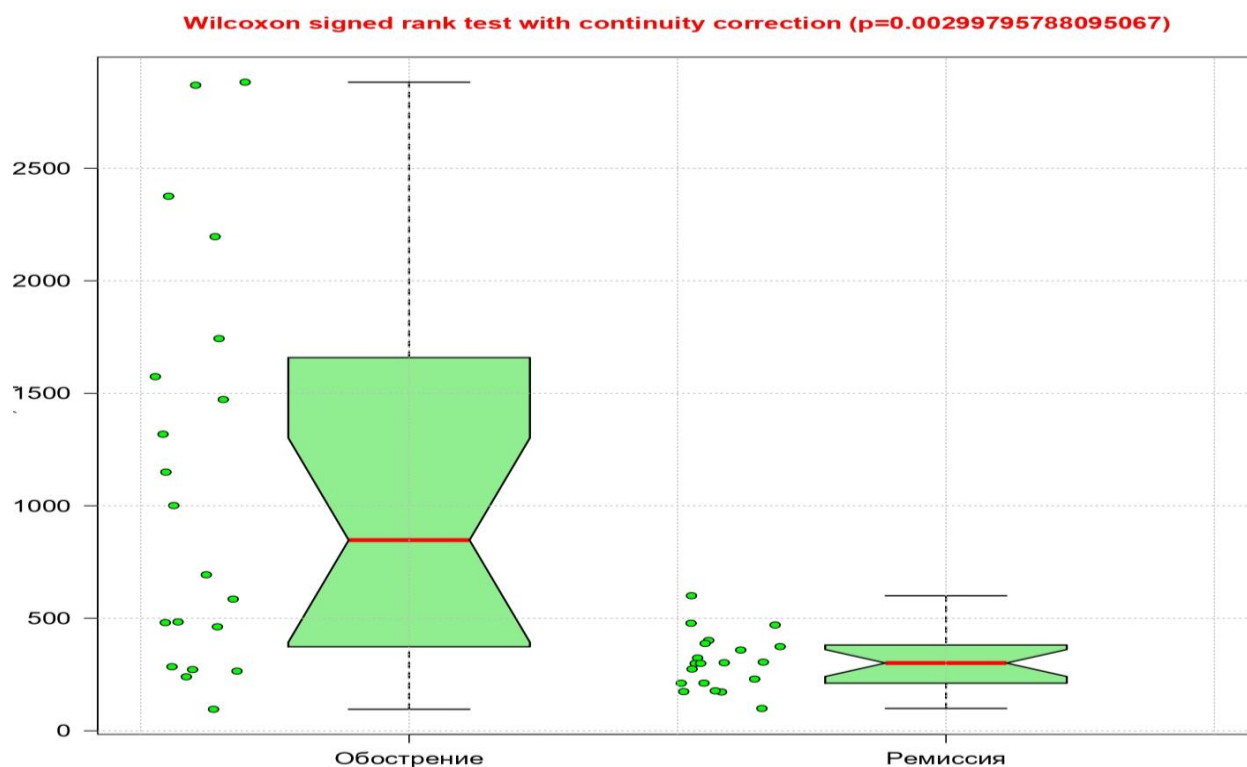


Рисунок 13 – Концентрация TARC/CCL17 в сыворотке крови (пг/мл) у взрослых с распространенной формой АтД

Однако полученные данные при распространенном кожном процессе превышают уровень TARC/CCL17 при ограниченном АтД у подростков в 1,9 раз и у взрослых – в 3 раза, а также контрольные значения – в 3,3 раза и в 4 раза соответственно.

Концентрация TARC/CCL17 в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», в контрольной группе у подростков составляет 73,14 (65,16; 81,12) пг/мл, у взрослых – 77,14 (72,35; 81,93) пг/мл, что превышает показатели в сыворотке крови у здоровых добровольцев (Таблица 5).

У подростков при ограниченной форме АтД в период обострения концентрация TARC/CCL17 увеличивается в 4,4 раза, составляя 324,85 (271,39; 355,44) пг/мл ($p_1 < 0,0001$), у взрослых прослеживается достоверное повышение до 83,94 (79,76; 92,07) пг/мл ($p_1 = 0,002$; $p_3 = 0,0000001$). При распространенной форме АтД у подростков значение TARC/CCL17 ниже, чем при ограниченном процессе, и составляет 275,22 (243,52; 298,15) пг/мл ($p_1 < 0,0001$). Однако у взрослых уровень

в 2,9 раза превышает показатель, выявленный в кожном экссудате при ограниченном АтД и в 3,2 раза больше контрольного значения.

При распространенном кожном процессе концентрация TARC/CCL17 в кожном экссудате выше, чем в сыворотке крови у подростков и у взрослых. При ограниченном АтД у подростков уровень TARC/CCL17 преобладает в кожном экссудате, однако у взрослых – в сыворотке крови.

Таким образом, при atopическом дерматите концентрация хемокина TARC/CCL17 в сыворотке крови увеличивается в период обострения заболевания. Чем больше площадь поражения кожи, тем выше уровень хемокина. В кожном экссудате концентрация TARC/CCL17 взаимосвязана с распространенностью кожного процесса и возрастом пациентов.

3.6. Динамика уровня хемокина MIP-1 α /CCL3 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Хемокин MIP-1 α /CCL3 синтезируется Т-клетками, НК-клетками, В-лимфоцитами, дендритными клетками под влиянием ЛПС микроорганизмов, вирусов, провоспалительных цитокинов. MIP-1 α /CCL3 способствует не только миграции дендритных клеток, моноцитов и нейтрофилов в очаге поражения, но и активирует фибробласты, макрофаги для продукции IL-1, IL-6 и TNF α . Хемокин считается медиатором клеточно-опосредованных реакций, участвует в воспалении, эпителизации дефектов кожи, ингибировании гемопоэтических клеток. Полученные результаты динамики уровня хемокина MIP-1 α /CCL3 в системном кровотоке и в местном кожном процессе представлены ниже.

Концентрация MIP-1 α /CCL3 в сыворотке крови у подростков контрольной группы оставляет 22,36 (19,87; 29,74) пг/мл, в сыворотке крови взрослых – 23,7 (16,26; 31,14) пг/мл. Эти значения превышают показатели в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», у здоровых добровольцев (Таблица 6).

Таблица 6 – Динамика уровня хемокина MIP-1 α /CCL3 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (пг/мл)	22,36 (19,87; 29,74)	23,7 (16,26; 31,14)
		Экссудат (пг/мл)	21,81 (19,04; 24,58)	22,27 (20,84; 23,7)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	33,3 (29,45; 39,95) <i>p1<0,0001</i>	20,27 (13,99; 39,28) <i>p1=0,51</i> <i>p3=0,004</i>
		Экссудат (пг/мл)	49,67 (45,97; 52,83) <i>p1<0,0001</i>	14,18 (13,70; 16,60) <i>p1<0,0001</i> <i>p3=0,0000001</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	17,04 (15,75; 21,61) <i>p1=0,0006</i> <i>p2=0,14</i>	20,82 (13,25; 27,09) <i>p1=0,051</i> <i>p2=0,26</i> <i>p3=0,52</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	33,9 (20,19; 58,46) <i>p1=0,00037</i>	36,2 (13,82; 45,55) <i>p1=0,027</i> <i>p3=0,18</i>
		Экссудат (пг/мл)	53,60 (33,99; 65,23) <i>p1<0,0001</i> <i>p4=0,54</i>	52,69 (41,08; 65,26) <i>p1<0,0001</i> <i>p3=0,56</i> <i>p4=0,0000001</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	25,5 (15,89; 29,68) <i>p1=0,49</i> <i>p2=0,008</i>	30,01 (17,86; 33,27) <i>p1=0,043</i> <i>p2=0,57</i> <i>p3=0,26</i>

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница стадиями АтД в разных возрастных группах; p4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

У подростков с ограниченной формой АтД в период обострения концентрация МIP-1 α /CCL3 в сыворотке крови составляет 33,3 (29,45; 39,95) пг/мл ($p1 < 0,0001$), что в 1,5 раза превышает показатели контроля, как показано на рисунке 14.

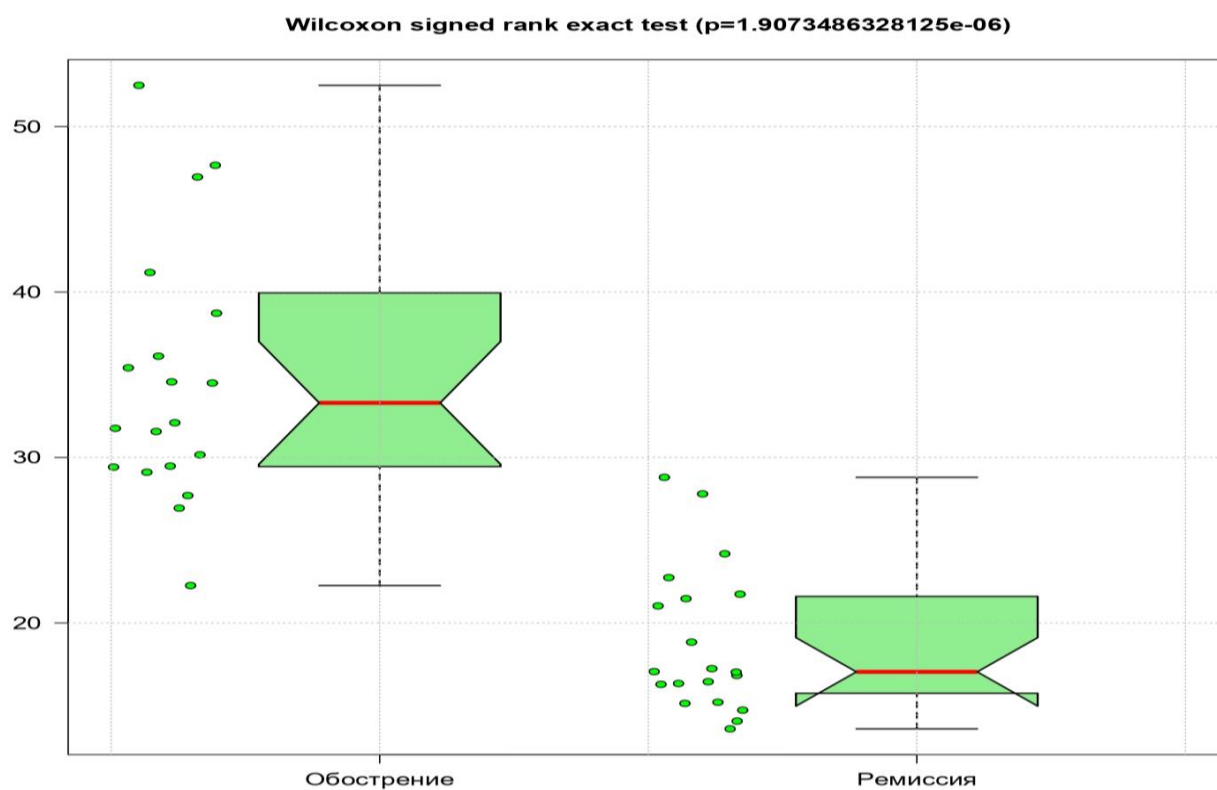


Рисунок 14 – Концентрация МIP-1 α /CCL3 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

У взрослых с ограниченным кожным патологическим процессом уровень МIP-1 α /CCL3 равен 20,27 (13,99; 39,28) пг/мл ($p1=0,51$; $p3=0,004$).

В ремиссию при ограниченном АтД у подростков концентрация МIP-1 α /CCL3 в сыворотке крови снижается в 1,9 раза, составляя 17,04 (15,75; 21,61) пг/мл ($p1=0,0006$; $p2=0,14$), однако у взрослых при данной форме дерматоза показатель практически не изменяется – 20,82 (13,25; 27,09) пг/мл ($p1=0,051$; $p2=0,26$; $p3=0,52$).

При распространенном АтД концентрация МIP-1 α /CCL3 в сыворотке крови превышает показатели, полученные в контрольной группе (Таблица 6). Так, уровень МIP-1 α /CCL3 при обострении распространенного АтД у подростков равен

33,9 (20,19; 58,46) пг/мл ($p_1=0,00037$), у взрослых – 36,2 (13,82; 45,55) пг/мл ($p_1=0,027$). При разрешении клинических симптомов заболевания наблюдается уменьшение концентрации МIP-1 α /CCL3 в сыворотке крови у подростков до 25,5 (15,89; 29,68) пг/мл ($p_1=0,49$; $p_2=0,008$), у взрослых до 30,01 (17,86; 33,27) пг/мл ($p_1=0,043$), что превышает данные в группе с ограниченным АтД и показатели контрольной группы (Рисунок 15).

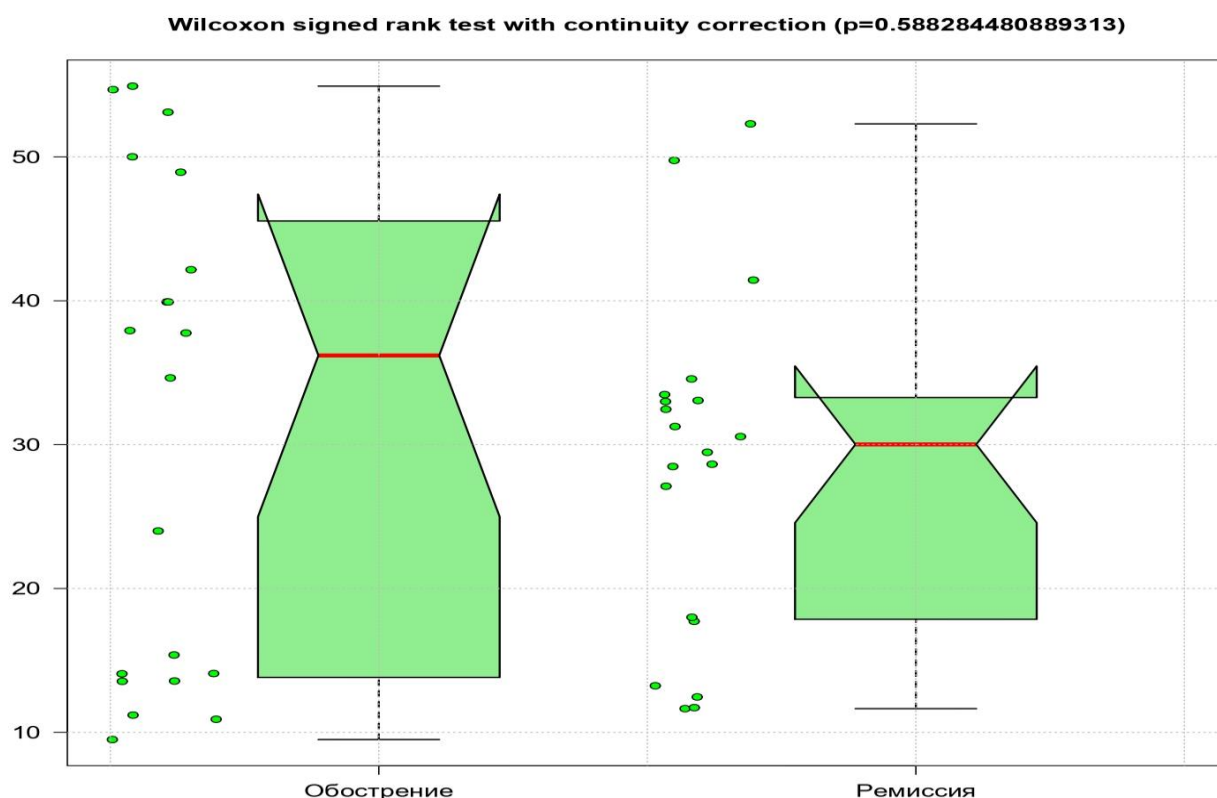


Рисунок 15 – Концентрация МIP-1 α /CCL3 в сыворотке крови (пг/мл) у взрослых с распространенной формой АтД

Концентрация МIP-1 α /CCL3 в экссудате, полученном методом «кожного окна», у подростков в контрольной группе составляет 21,81 (19,04; 24,58) пг/мл, у взрослых – 22,27 (20,84; 23,7) пг/мл (Таблица 6). В период обострения при ограниченном АтД у подростков уровень МIP-1 α /CCL3 равен 49,67 (45,97; 52,83) пг/мл ($p_1<0,0001$), что больше показателя контроля в 2,2 раза. У взрослых в период обострения ограниченной формы АтД уровень МIP-1 α /CCL3 в 1,5 раза меньше значений контрольной группы и составляет 14,18 (13,70; 16,60) пг/мл ($p_1<0,0001$; $p_3=0,0000001$). При распространенной форме АтД концентрация МIP-1 α /CCL3 в

кожном экссудате у подростков равна 53,60 (33,99; 65,23) пг/мл ($p1 < 0,0001$), у взрослых – 52,69 (41,08; 65,26) пг/мл ($p1 < 0,0001$; $p3 = 0,56$; $p4 = 0,0000001$), что превышает показатели контроля в 2,4 раза и в 2,3 раза соответственно. При распространенной форме АтД уровень МIP-1 α /CCL3 в кожном экссудате больше, чем при ограниченном процессе у подростков в 1,1 раз, у взрослых – в 3,7 раза.

Концентрация МIP-1 α /CCL3 в кожном экссудате при распространенной форме АтД превосходит показатели в сыворотке крови у подростков и взрослых. Однако при ограниченном процессе уровень МIP-1 α /CCL3 у подростков выше в кожном экссудате, у взрослых – в сыворотке крови.

Таким образом, при АтД концентрация МIP-1 α /CCL3 в сыворотке крови изменяется в зависимости от распространенности кожного процесса, однако максимальный уровень выявлен в кожном экссудате.

3.7. Динамика уровня хемокина МIP-1 β /CCL4 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Хемокин МIP-1 β /CCL4 синтезируется Т-лимфоцитами и В-клетками, эндотелиоцитами, кератиноцитами и фибробластами. Считается медиатором клеточно-опосредованных реакций, способствует миграции нейтрофилов и макрофагов в очаг поражения с последующей активацией синтеза цитокинов соответствующего профиля. Способен усиливать миграцию моноцитов и НК-клеток в очаг воспаления. Проанализирована динамика концентрации хемокина МIP-1 β /CCL4 в системном кровотоке и местном кожном процессе. Полученные данные приведены ниже.

Выявлено, что в сыворотке крови контрольной группы концентрация МIP-1 β /CCL4 практически одинакова как у подростков 6,08 (5,34; 7,05) пг/мл, так и у взрослых – 6,01 (4,99; 7,03) пг/мл. Однако у подростков в период обострения при ограниченной форме АтД выявлено увеличение показателя в 1,8 раза, что составляет 11,38 (8,23; 13,42) пг/мл ($p1 = 0,00001$). У взрослых с аналогичной формой АтД в период обострения показатель при сравнении с контролем

достоверно увеличивается в 1,2 раза, что составляет 7,43 (6,06; 8,6) пг/мл ($p_1=0,0014$; $p_3=0,000063$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Динамика уровня хемокина MIP-1 β /CCL4 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (пг/мл)	6,08 (5,34; 7,05)	6,01 (4,99; 7,03)
		Экссудат (пг/мл)	5,54 (4,87; 6,21)	5,23 (3,35; 7,11)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	11,38 (8,23; 13,42) $p_1=0,00001$	7,43 (6,06; 8,6) $p_1=0,0014$ $p_3=0,000063$
		Экссудат (пг/мл)	18,35 (13,20; 19,68) $p_1<0,001$	9,91 (8,30; 11,73) $p_1<0,001$ $p_3=0,0001$
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	7,36 (6,61; 7,91) $p_1=0,00006$ $p_2=0,00073$	6,13 (5,46; 7,04) $p_1=0,9$ $p_2=0,0079$ $p_3=0,00057$
Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	8,41 (5,61; 17,10) $p_1=0,00004$	7,42 (6,01; 17,75) $p_1=0,00004$ $p_3=0,99$
		Экссудат (пг/мл)	7,09 (5,69; 7,79) $p_1<0,0001$ $p_4=0,0000001$	9,61 (7,82; 12,57) $p_1=0,00005$ $p_3=0,00017$ $p_4=0,00035$
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	6,09 (5,85; 6,5) $p_1=0,65$ $p_2=0,0057$	7,48 (6,45; 10,57) $p_1=0,00003$ $p_2=0,17$ $p_3=0,00049$

Примечание – p_1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p_2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p_3 – статистически значимая разница стадиями АтД в разных возрастных группах; p_4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

В ремиссию АД у подростков и взрослых концентрация МIP-1 β /CCL4 уменьшается до 7,36 (6,61; 7,91) пг/мл ($p_1=0,00006$; $p_2=0,00073$) и 6,13 (5,46; 7,04) пг/мл ($p_1=0,9$; $p_2=0,0079$; $p_3=0,00057$) соответственно, приближаясь к показателям контрольной группы (Рисунок 16).

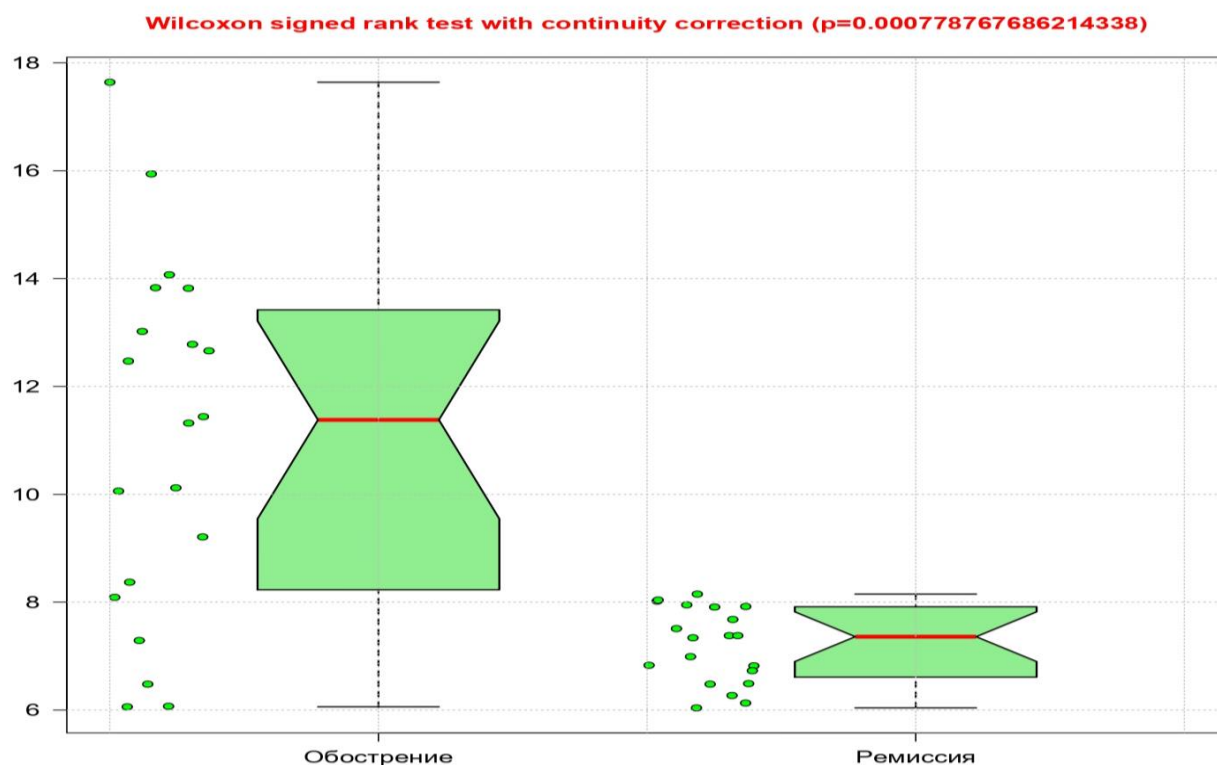


Рисунок 16 – Концентрация МIP-1 β /CCL4 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой АД

При распространенной форме АД в стадию обострения у подростков и взрослых показатели МIP-1 β /CCL4 превышают контрольные значения, однако не достигают данных в группах с ограниченным АД (Таблица 7). У подростков с распространенным кожным процессом уровень МIP-1 β /CCL4 составляет 8,41 (5,61; 17,10) пг/мл ($p_1=0,00004$), у взрослых – 7,42 (6,01; 17,75) пг/мл ($p_1=0,00004$). В ремиссию АД у подростков концентрация МIP-1 β /CCL4 уменьшается на 27,6%, составляя 6,09 (5,85; 6,5) пг/мл ($p_1=0,65$; $p_2=0,0057$), у взрослых незначительно увеличивается до 7,48 (6,45; 10,57) пг/мл ($p_1=0,00003$; $p_2=0,17$; $p_3=0,00049$). При разрешении клинических проявлений у подростков показатель достигает уровня контрольной группы, составляя 6,09 (5,85; 6,5) пг/мл ($p_1=0,65$; $p_2=0,0057$), у взрослых увеличивается на 0,06 пг/мл до 7,48 (6,45; 10,57) пг/мл ($p_1=0,00003$;

$p_2=0,17$; $p_3=0,00049$), превышая контрольные значения в соответствии с рисунком 17.

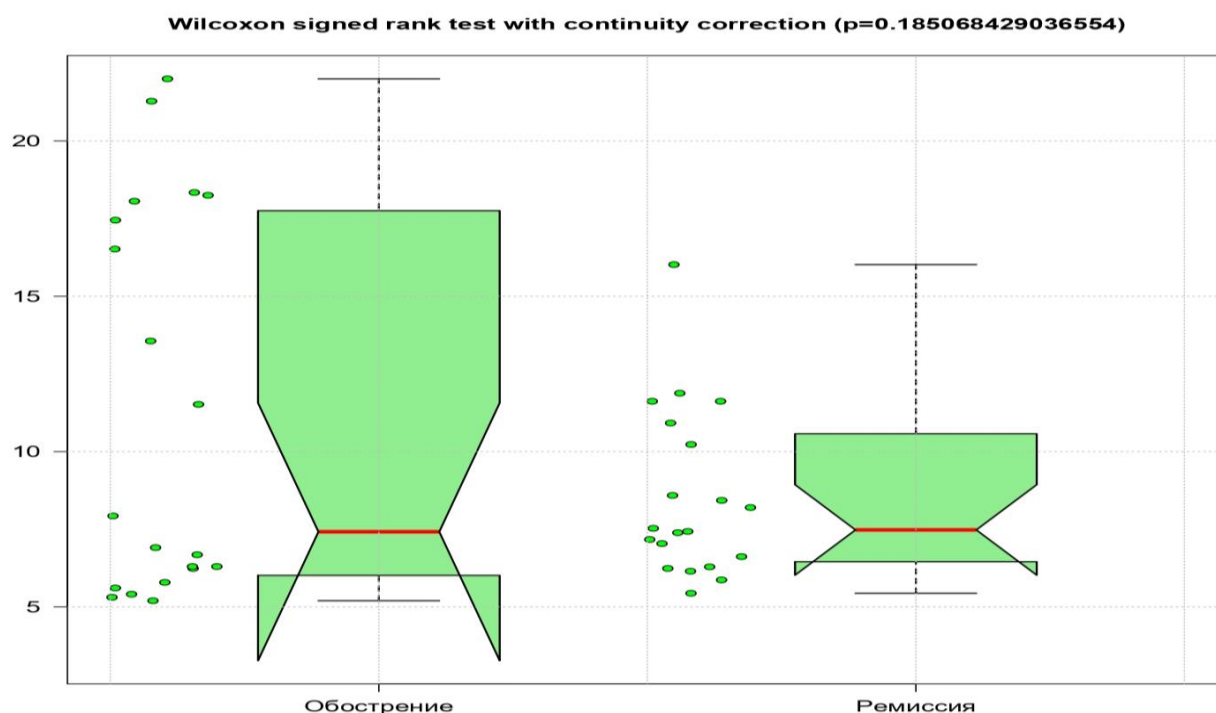


Рисунок 17 – Концентрация МIP-1 β /CCL4 в сыворотке крови (пг/мл) у взрослых с распространенной формой АтД

Концентрация МIP-1 β /CCL4 в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», в контрольной группе меньше, чем в сыворотке крови (Таблица 7). У подростков уровень равен 5,54 (4,87; 6,21) пг/мл, у взрослых – 5,23 (3,35; 7,11) пг/мл. В подростковом возрасте у здоровых добровольцев показатели превышают значения, полученные в группе взрослых.

В период обострения при ограниченной форме АтД у подростков концентрация МIP-1 β /CCL4 в кожном экссудате в 3,3 раза превышает результаты контрольной группы и в 1,6 раза концентрацию в сыворотке крови, составляя 18,35 (13,20; 19,68) пг/мл ($p_1<0,001$) (Таблица 7). У взрослых с ограниченным АтД в обострение уровень МIP-1 β /CCL4 ниже, чем у подростков на 46%, однако превышает показатели в контрольной группе и в сыворотке крови, составляя 9,91 (8,30; 11,73) пг/мл ($p_1<0,001$; $p_3=0,0001$). У подростков с распространенным кожным процессом в кожном экссудате концентрация МIP-1 β /CCL4 составляет 7,09 (5,69; 7,79) пг/мл ($p_1<0,0001$; $p_4=0,0000001$), что в 2,5 раза больше, чем при

ограниченной форме АтД и на 1,32 пг/мл меньше, чем в сыворотке крови. У взрослых при распространенном АтД уровень МIP-1 β /CCL4 в кожном экссудате равен 9,61 (7,82; 12,57) пг/мл ($p_1=0,00005$; $p_3=0,00017$; $p_4=0,00035$), что в 1,8 раза больше контрольного показателя и незначительно превышает уровень при ограниченной форме АтД.

При сравнении концентрации МIP-1 β /CCL4 между кожным экссудатом и сывороткой крови выявлено, что у подростков и взрослых с ограниченным АтД показатели больше в местном воспалительном процессе. Однако при распространенной форме АтД у подростков уровень МIP-1 β /CCL4 выше в сыворотке крови, а у взрослых - в кожном экссудате.

Таким образом, концентрация хемокина МIP-1 β /CCL4 в сыворотке крови увеличивается в период обострения АтД и уменьшается в стадию ремиссии заболевания. Уровень МIP-1 β /CCL4 в кожном экссудате зависит от распространенности кожного патологического процесса: чем больше площадь поражения кожи, тем выше уровень хемокина.

3.8. Динамика уровня хемокина МIP-3 α /CCL20 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Хемокин МIP-3 α /CCL20 экспрессируется эпителиальными клетками, Т-лимфоцитами памяти, Th17-лимфоцитами для рекрутизации в очаг поражения моноцитов, В-лимфоцитов, дендритных клеток. МIP-3 α /CCL20 подавляет обсеменение кожи условно-патогенной флорой. Произведен анализ динамики хемокина МIP-3 α /CCL20 в сыворотке крови и кожном экссудате при АтД, данные приведены ниже.

В контрольной группе, выявлено, что в сыворотке крови у подростков и взрослых концентрация МIP-3 α /CCL20 составляет 2,05 (1,99; 2,14) пг/мл и 2,05 (1,93; 2,17) пг/мл соответственно. В экссудате, полученном методом «кожного

окна», у взрослых данные аналогичны – 2,05 (1,97; 2,13) пг/мл, у подростков незначительно больше – 2,07 (1,79; 2,35) пг/мл (Таблица 8).

Таблица 8 – Динамика уровня хемокина MIP-3 α /CCL20 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (пг/мл)	2,05 (1,99; 2,14)	2,05 (1,93; 2,17)
		Экссудат (пг/мл)	2,07 (1,79; 2,35)	2,05 (1,97; 2,13)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	2,83 (2,12; 3,34) <i>p1=0,000002</i>	2,28 (1,96; 3,43) <i>p1=0,01</i> <i>p3=0,46</i>
		Экссудат (пг/мл)	3,19 (2,12; 3,87) <i>p1=0,000006</i>	2,08 (1,89; 2,44) <i>p3=0,001</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	1,93 (1,83; 2,03) <i>p1=0,000002</i> <i>p2=0,000089</i>	2,14 (2,02; 2,71) <i>p1=0,00006</i> <i>p2=0,21</i> <i>p3=0,0002</i>
		Распространенная форма АтД	Сыворотка (пг/мл)	2,51 (1,99; 4,25) <i>p1=0,00016</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	Экссудат (пг/мл)	2,54 (2,16; 3,31) <i>p1=0,002</i> <i>p4=0,44</i>	3,51 (2,09; 4,32) <i>p1=0,00003</i> <i>p3=0,08</i> <i>p4=0,0037</i>
		Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	2,16 (1,98; 2,79) <i>p1=0,0078</i> <i>p2=0,26</i>

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями АтД возрастных группах; p4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

У подростков с ограниченной формой АтД в период обострения концентрация МIP-3 α /CCL20 в сыворотке крови достигает 2,83 (2,12; 3,34) пг/мл ($p_1=0,000002$), у взрослых – 2,28 (1,96; 3,43) пг/мл ($p_1=0,01$; $p_3=0,46$), что незначительно превышает показатели контрольной группы в соответствии с рисунком 18.

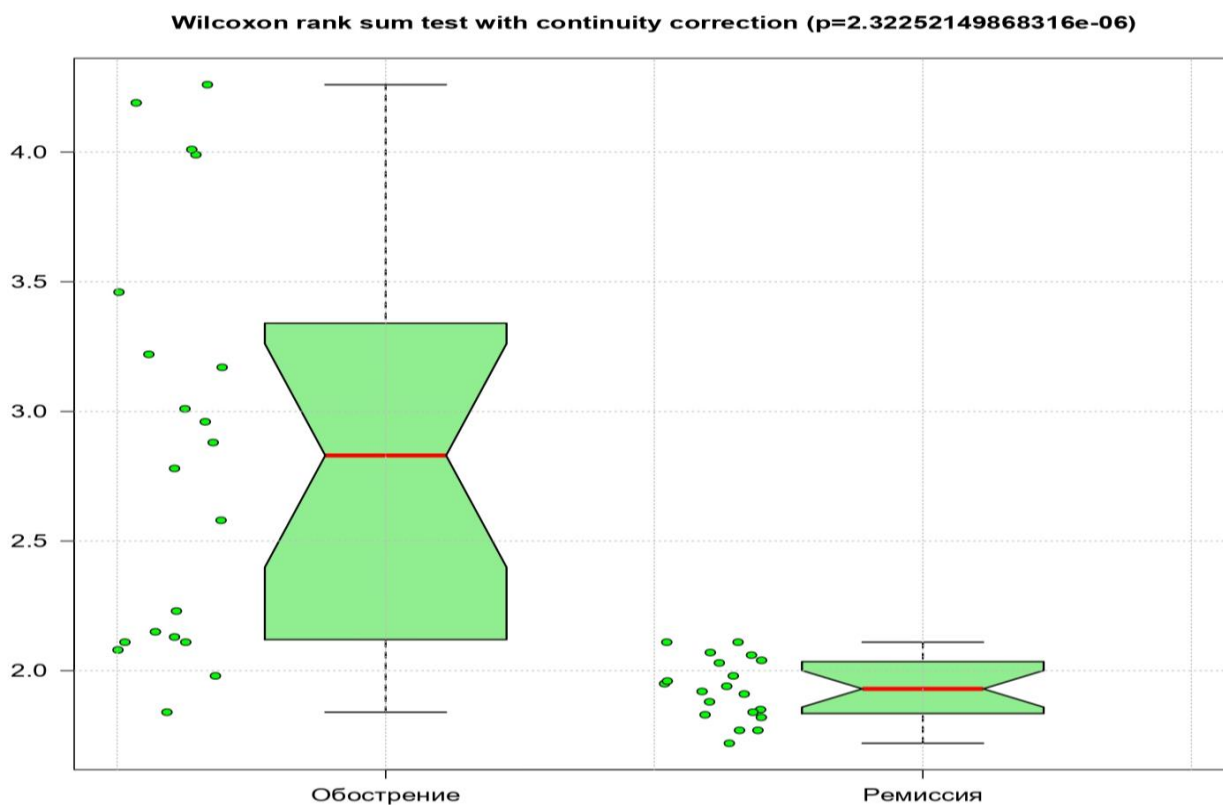


Рисунок 18 – Концентрация МIP-3 α /CCL20 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

В ремиссию заболевания у подростков наблюдается снижение показателя на 32% до 1,93 (1,83; 2,03) пг/мл ($p_1=0,000002$; $p_2=0,000089$), у взрослых – уменьшение на 0,14 пг/мл до 2,14 (2,02; 2,71) пг/мл ($p_1=0,0006$; $p_2=0,21$; $p_3=0,0002$).

При распространенной форме АтД в период обострения концентрация МIP-3 α /CCL20 ниже, чем при ограниченном процессе, однако превышает контрольные значения как у подростков 2,51 (1,99; 4,25) пг/мл ($p_1=0,00016$), так и у взрослых – 2,18 (2,02; 3,39) пг/мл ($p_1=0,00015$; $p_3=0,57$) (Таблица 8). У подростков в ремиссию АтД концентрация МIP-3 α /CCL20 в сыворотке крови уменьшается до 2,16 (1,98;

2,79) пг/мл ($p_1=0,0078$; $p_2=0,26$), однако остается достоверно больше контрольных значений.

У взрослых с распространенным АтД в ремиссию уровень МР-3 α /ССL20 становится ниже показателей контроля, и составляет 2,03 (1,78; 2,17) пг/мл ($p_1=0,63$; $p_2=0,011$; $p_3=0,028$) (Рисунок 19).

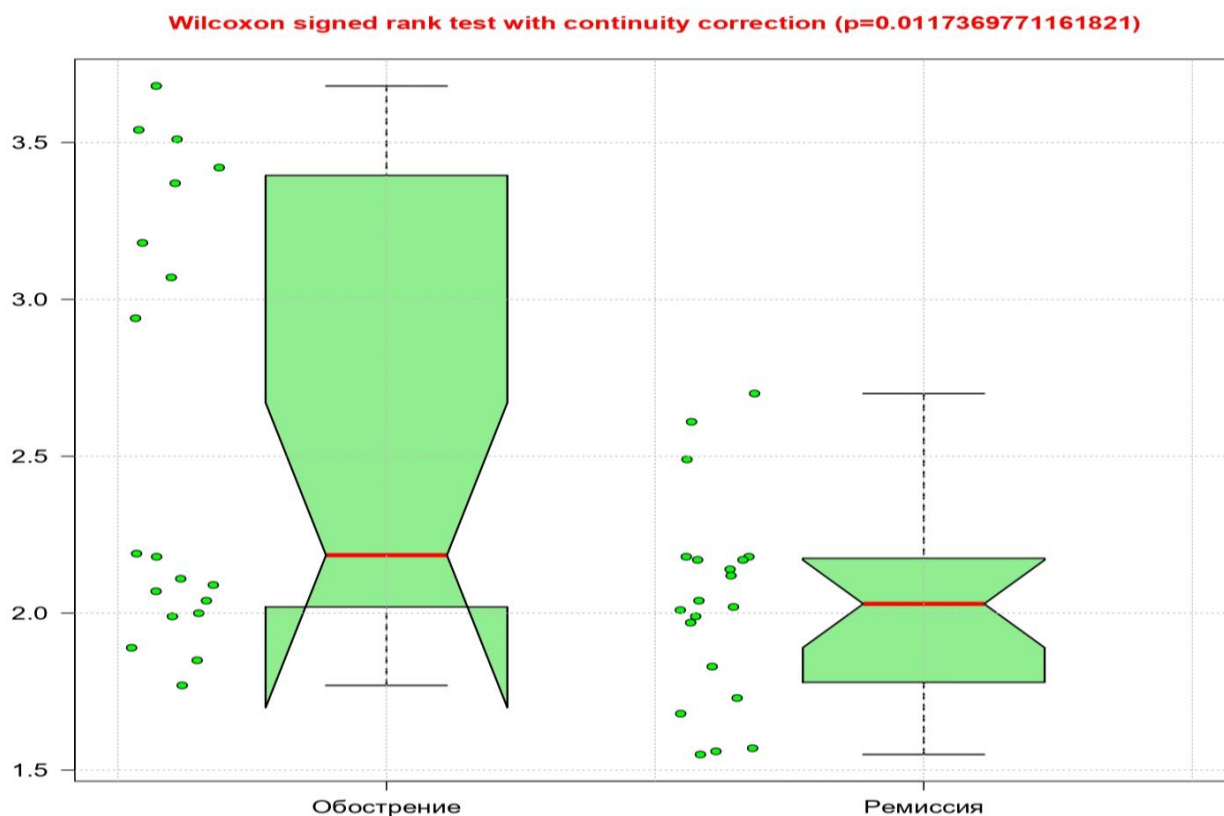


Рисунок 19 – Концентрация МР-3 α /ССL20 в сыворотке крови (пг/мл) у взрослых с распространенной формой АтД

В кожном эксудате у подростков с ограниченным АтД концентрация МР-3 α /ССL20 увеличивается в 1,5 раза при сравнении с контрольной группой до 3,19 (2,12; 3,87) пг/мл ($p_1=0,00006$), у взрослых составляет 2,08 (1,89; 2,44) пг/мл ($p_3=0,001$), что на 0,03 пг/мл больше, чем у здоровых добровольцев (Таблица 8). При распространенной форме дерматоза у подростков уровень МР-3 α /ССL20 равен 2,54 (2,16; 3,31) пг/мл ($p_4=0,44$; $p_1=0,002$), что достоверно превышает контрольные значения. У взрослых с распространенным патологическим кожным процессом концентрация МР-3 α /ССL20 увеличивается до 3,51 (2,09; 4,32) пг/мл

($p_1=0,00003$; $p_3=0,08$; $p_4=0,0037$), что больше показателя при ограниченном процессе на 68% и данных контроля на 71%.

При ограниченном АтД у подростков концентрация МIP-3 α /CCL20 больше в кожном экссудате, чем в сыворотке крови, у взрослых доминирует показатель в сыворотке крови. При распространенном кожном процессе как у подростков, так и у взрослых уровень МIP-3 α /CCL20 выше в кожном экссудате.

Таким образом, концентрация МIP-3 α /CCL20 увеличивается в период обострения АтД и снижается при разрешении клинических симптомов. В кожном экссудате у подростков и взрослых концентрация МIP-3 α /CCL20 зависит от распространенности АтД.

3.9. Динамика уровня хемокина IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Хемокин IP-10/CXCL10 может продуцироваться эндотелиоцитами, базальными кератиноцитами, фибробластами, астроцитами и нейтрофилами. Обладает хемоаттрактантным действием в отношении Th1-лимфоцитов, однако при взаимодействии с его рецептором-CXCR3 способен инициировать миграцию и адгезию НК-клеток. Произведена оценка и анализ динамики концентрации IP-10/CXCL10 как в системном кровотоке, так и в местном воспалительном процессе. Полученные результаты представлены ниже.

В контрольной группе концентрация IP-10/CXCL10 в сыворотке крови у подростков составляет 6,82 (6,12; 7,19) пг/мл, у взрослых – 6,84 (6,35; 7,31) пг/мл (Таблица 9).

Таблица 9 – Динамика уровня хемокина IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (пг/мл)	6,82 (6,12; 7,19)	6,84 (6,35; 7,31)
		Экссудат (пг/мл)	5,34 (5,31; 5,37)	6,83 (6,65; 7,02)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	8,03 (7,01;9,75) <i>p1=0,000004</i>	7,08 (6,56; 7,41) <i>p1=0,051</i> <i>p3=0,001</i>
		Экссудат (пг/мл)	66,64 (51,98; 75,92) <i>p1<0,001</i>	66,23 (56,21; 72,84) <i>p1<0,001</i> <i>p3=0,95</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	6,73 (5,66; 7,52) <i>p1=0,9</i> <i>p2=0,0005</i>	6,25 (5,98; 7,05) <i>p1=0,012</i> <i>p2=0,002</i> <i>p3=0,3</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	9,56 (7,78; 11,99) <i>p1=0,000001</i>	7,04 (6,76; 21,67) <i>p1=0,0002</i> <i>p3=0,1</i>
		Экссудат (пг/мл)	89,22 (65,98; 108,86) <i>p1<0,001</i> <i>p4=0,07</i>	253,24 (174,93; 347,87) <i>p1<0,001</i> <i>p3=0,0033</i> <i>p4=0,0000001</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	8,43 (7,69; 9,73) <i>p1<0,000001</i> <i>p2=0,12</i>	8,08 (6,32; 13,11) <i>p1=0,0006</i> <i>p2=0,016</i> <i>p3=0,28</i>

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах; p4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

В период обострения при ограниченном АтД у подростков повышается концентрация IP-10/CXCL10 до 8,03 (7,01;9,75) пг/мл (*p1=0,000004*), у взрослых –

до 7,08 (6,56; 7,41) пг/мл ($p_1=0,051$; $p_3=0,001$). В ремиссию АтД у подростков выявлено уменьшение показателей ниже контрольных значений до 6,73 (5,66; 7,52) пг/мл ($p_1=0,9$; $p_2=0,0005$), у взрослых – до 6,25 (5,98; 7,05) пг/мл ($p_1=0,012$; $p_2=0,002$; $p_3=0,3$) в соответствии с рисунком 20 [49].

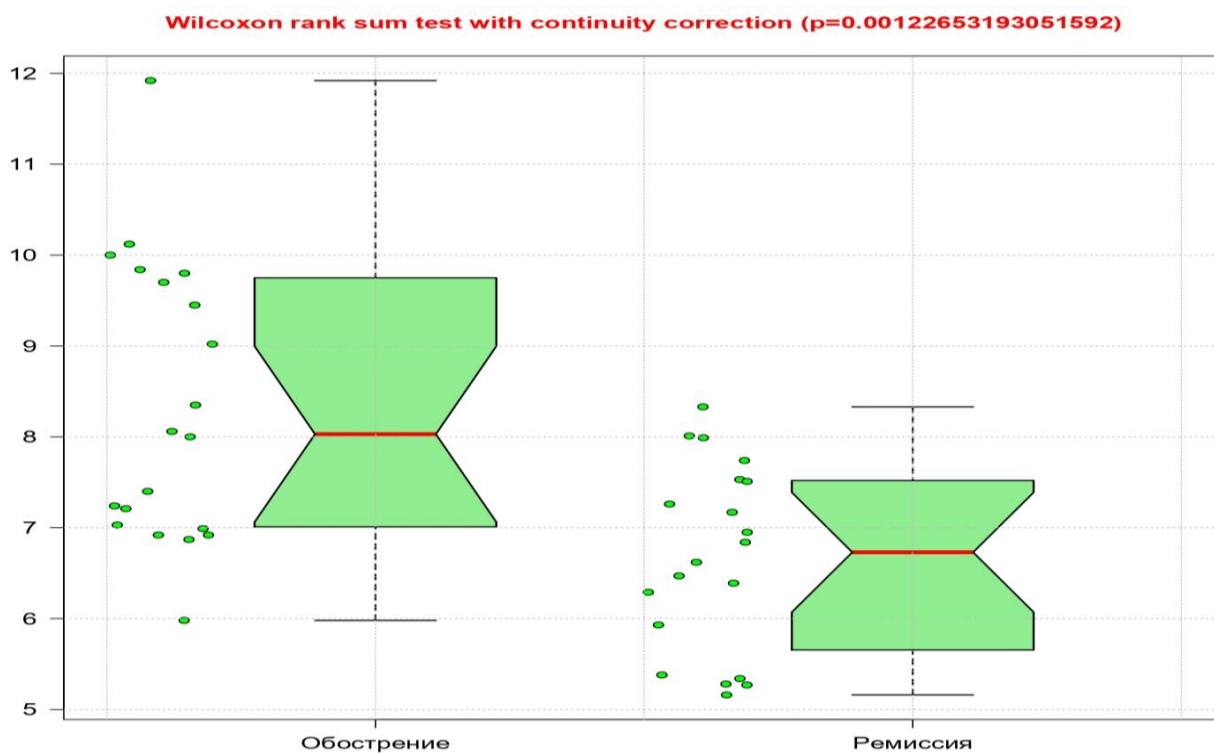


Рисунок 20 – Концентрация IP-10/CXCL10 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

При распространенном кожном процессе концентрация IP-10/CXCL10 в сыворотке крови у подростков составляет 9,56 (7,78; 11,99) пг/мл ($p_1=0,000001$), что в 1,4 раза превышает контрольные значения и в 1,1 раз больше показателя при ограниченном кожном процессе. В ремиссию при распространенной форме АтД у подростков концентрация IP-10/CXCL10 в сыворотке крови составляет 8,43 (7,69; 9,73) пг/мл ($p_1<0,000001$; $p_2=0,12$), превосходя показатели контроля и результаты при ограниченном АтД (Таблица 9).

У взрослых с распространенным АтД концентрация IP-10/CXCL10 в сыворотке крови составляет 7,04 (6,76; 21,67) пг/мл ($p_1=0,0002$; $p_3=0,1$), что на 3% больше данных контрольной группы и на 0,04 пг/мл меньше, чем при ограниченном кожном процессе. У взрослых в ремиссию при аналогичной форме

дерматоза концентрация ниже, чем у подростков и составляет 8,08 (6,32; 13,11) пг/мл ($p_1=0,0006$; $p_2=0,016$; $p_3=0,28$), что в 1,3 раза превышает показатели при ограниченном процессе и в 1,2 раза контрольные значения (Рисунок 21).

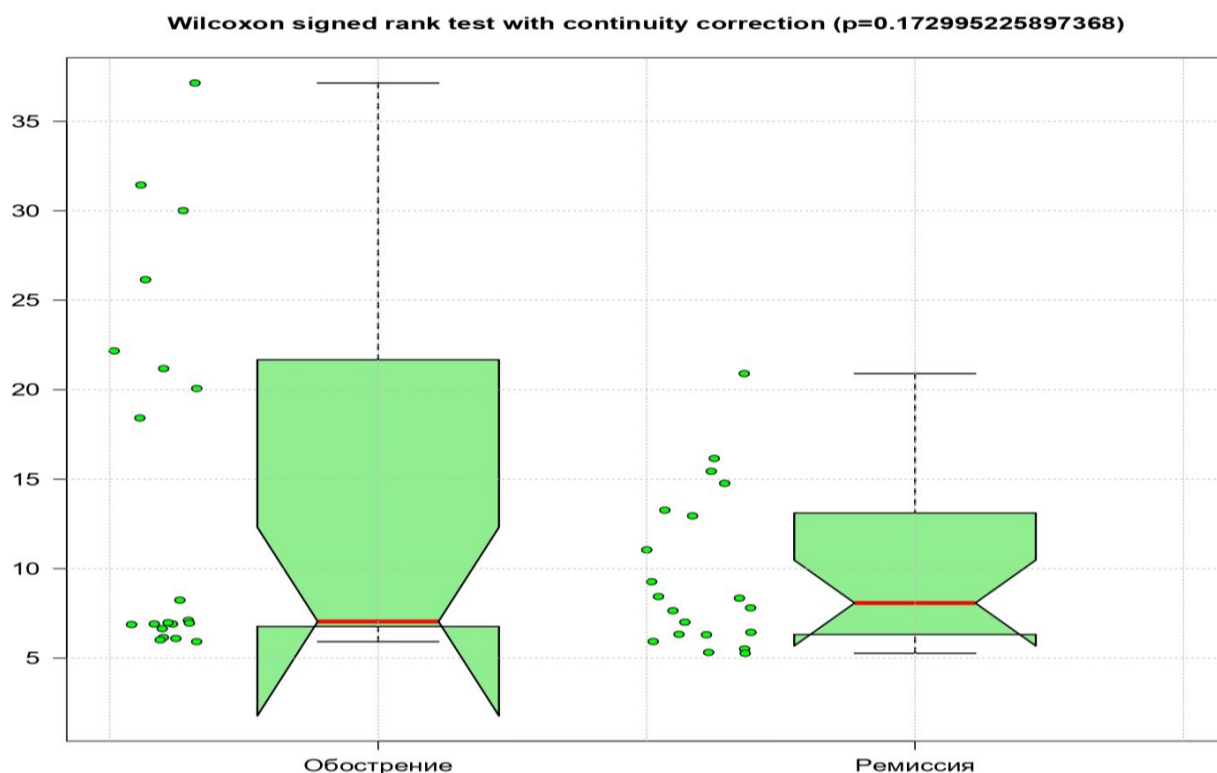


Рисунок 21 – Концентрация IP-10/CXCL10 в сыворотке крови (пг/мл) у взрослых с распространенной формой АтД

В контрольной группе подростков в кожном эксудате, полученном методом «кожного окна», концентрация IP-10/CXCL10 составляет 5,34 (5,31; 5,37) пг/мл, у взрослых – 6,83 (6,65; 7,02) пг/мл (Таблица 9). У подростков при ограниченном АтД в кожном эксудате уровень IP-10/CXCL10 составляет 66,64 (51,98; 75,92) пг/мл ($p_1<0,001$), что достоверно превышает контрольные данные в 12,4 раза. У взрослых с аналогичной площадью поражения кожи показатель равен 66,23 (56,21; 72,84) пг/мл ($p_1<0,001$; $p_3=0,95$), что в 9,6 раз больше, чем у здоровых добровольцев. Еще более выраженная динамика синтеза IP-10/CXCL10 в кожном эксудате выявлена при распространенном АтД [49]. Так, у подростков концентрация IP-10/CXCL10 составляет 89,22 (65,98; 108,86) пг/мл ($p_1<0,001$; $p_4=0,07$), что в 16,7 раз выше контрольных значений и на 33,8% больше, чем при ограниченном АтД. У взрослых

концентрация IP-10/CXCL10 в экссудате при распространенном процессе составляет 253,24 (174,93; 347,87) пг/мл ($p_1 < 0,001$; $p_3 = 0,0033$; $p_4 = 0,0000001$), что достоверно превышает контрольный показатель в 37 раз, а данные при ограниченном процессе – в 3,8 раза.

У пациентов, независимо от возраста и распространенности кожного процесса концентрация IP-10/CXCL10 в период обострения выше в кожном экссудате, чем в сыворотке крови. Выявлено, что при ограниченном кожном процессе концентрация IP-10/CXCL10 в кожном экссудате у подростков больше в 8 раз, у взрослых – в 9 раз, чем в сыворотке крови. При распространенном кожном процессе у подростков уровень IP-10/CXCL10 в кожном экссудате выше в 9 раз, а у взрослых – в 35,9 раз, чем в сыворотке крови.

Таким образом, при АД концентрация IP-10/CXCL10 достигает максимальных показателей в кожном экссудате. В сыворотке крови подъем уровня IP-10/CXCL10 выявлен при обострении заболевания, а его снижение отмечено в стадию ремиссии.

3.10. Динамика уровня хемокина MIG/CXCL9 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Хемокин MIG/CXCL9 продуцируется Th1-лимфоцитами, NK-клетками, дендритными клетками, макрофагами, эозинофилами, эндотелиоцитами, фибробластами при участии $IFN\gamma$. Хемокин через взаимодействие с CXCR3 рецептором на поверхности клеток в дермальных инфильтратах подавляет синтез коллагеновых волокон в коже. ЛПС бактериальной стенки и галактозамины усиливают экспрессию молекул MIG/CXCL9, что усугубляет прогрессирование воспалительного процесса и активирует апоптоз. Проанализирован уровень хемокина MIG/CXCL9 в системном кровотоке и топическом процессе, данные приведены ниже [63, 122]. Концентрация MIG/CXCL9 в сыворотке контрольной

группы у подростков составляет 6,37 (5,92; 7,26) пг/мл, у взрослых – 7,04 (4,81; 9,27) пг/мл (Таблица 10).

Таблица 10 – Динамика уровня хемокина MIG/CXCL9 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с atopическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (пг/мл)	6,37 (5,92; 7,26)	7,04 (4,81; 9,27)
		Экссудат (пг/мл)	4,12 (2,34; 5,9)	5,82 (5,61; 6,03)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	5,97 (5,58; 6,26) <i>p1=0,017</i>	22,61 (5,83; 35,75) <i>p1=0,000004</i> <i>p3=0,0001</i>
		Экссудат (пг/мл)	7,49 (6,35; 9,02) <i>p1<0,0001</i>	47,35 (38,09; 52,25) <i>p1<0,0001</i> <i>p3=0,0000001</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	5,79 (5,26; 5,99) <i>p1=0,000008</i> <i>p2=0,04</i>	5,53 (5,41; 5,93) <i>p1=0,000001</i> <i>p2=0,0019</i> <i>p3=0,55</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	6,66 (5,83; 12,32) <i>p1=0,003</i>	5,91 (5,71; 6,08) <i>p1=0,0001</i> <i>p3=0,0018</i>
		Экссудат (пг/мл)	38,66 (24,55; 51,96) <i>p1<0,0001</i> <i>p4=0,0000001</i>	121,46 (111,04; 144,13) <i>p1<0,01</i> <i>p3=0,0001</i> <i>p4=0,16</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	6,23 (5,68; 6,98) <i>p1=0,8</i> <i>p2=0,02</i>	5,29 (4,99; 5,87) <i>p1<0,0000001</i> <i>p2=0,057</i> <i>p3=0,0007</i>

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах; p4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

При ограниченной форме АтД в период обострения у подростков уровень хемокина MIG/CXCL9 достоверно снижается до 5,97 (5,58; 6,26) пг/мл ($p_1=0,017$), однако у взрослых выявлено увеличение его концентрации в 3,2 раза до 22,61 (5,83; 35,75) пг/мл ($p_1=0,000004$; $p_3=0,0001$), что представлено на рисунке 22.

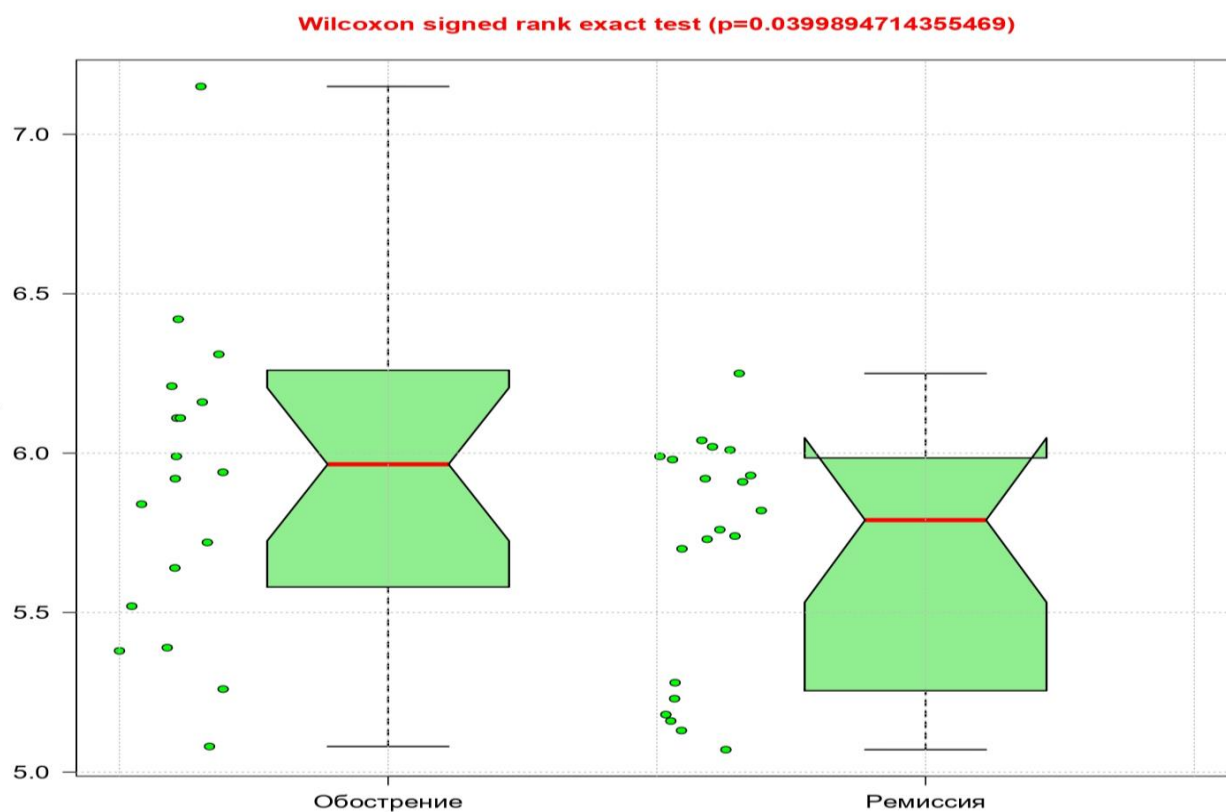


Рисунок 22 – Концентрация MIG/CXCL9 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

В ремиссию уровень MIG/CXCL9 ниже контрольных значений у подростков на 10%, у взрослых – на 22%, составляя 5,79 (5,26; 5,99) пг/мл ($p_1=0,000008$; $p_2=0,04$) и 5,53 (5,41; 5,93) пг/мл ($p_1=0,000001$; $p_2=0,0019$; $p_3=0,55$) соответственно.

При распространенном кожном процессе у подростков концентрация MIG/CXCL9 в период обострения равна 6,66 (5,83; 12,32) пг/мл ($p_1=0,003$), превышая данные при ограниченной форме АтД и в контрольной группе (Таблица 10). В ремиссию уровень снижается до 6,23 (5,68; 6,98) пг/мл ($p_1=0,8$; $p_2=0,02$), что меньше, чем у здоровых добровольцев.

У взрослых с распространенным кожным процессом в период обострения показатель равен 5,53 (5,41; 5,93) пг/мл ($p_1=0,000001$; $p_2=0,0019$; $p_3=0,55$), что при сравнении с контрольной группой ниже на 17%, с показателем в группе с ограниченной формой АтД – в 3,8 раза. В ремиссию концентрация MIG/CXCL9 снижается до 5,29 (4,99; 5,87) пг/мл ($p_1<0,0000001$; $p_2=0,057$; $p_3=0,0007$), что меньше на 25% при сравнении с данными контроля (Рисунок 23).

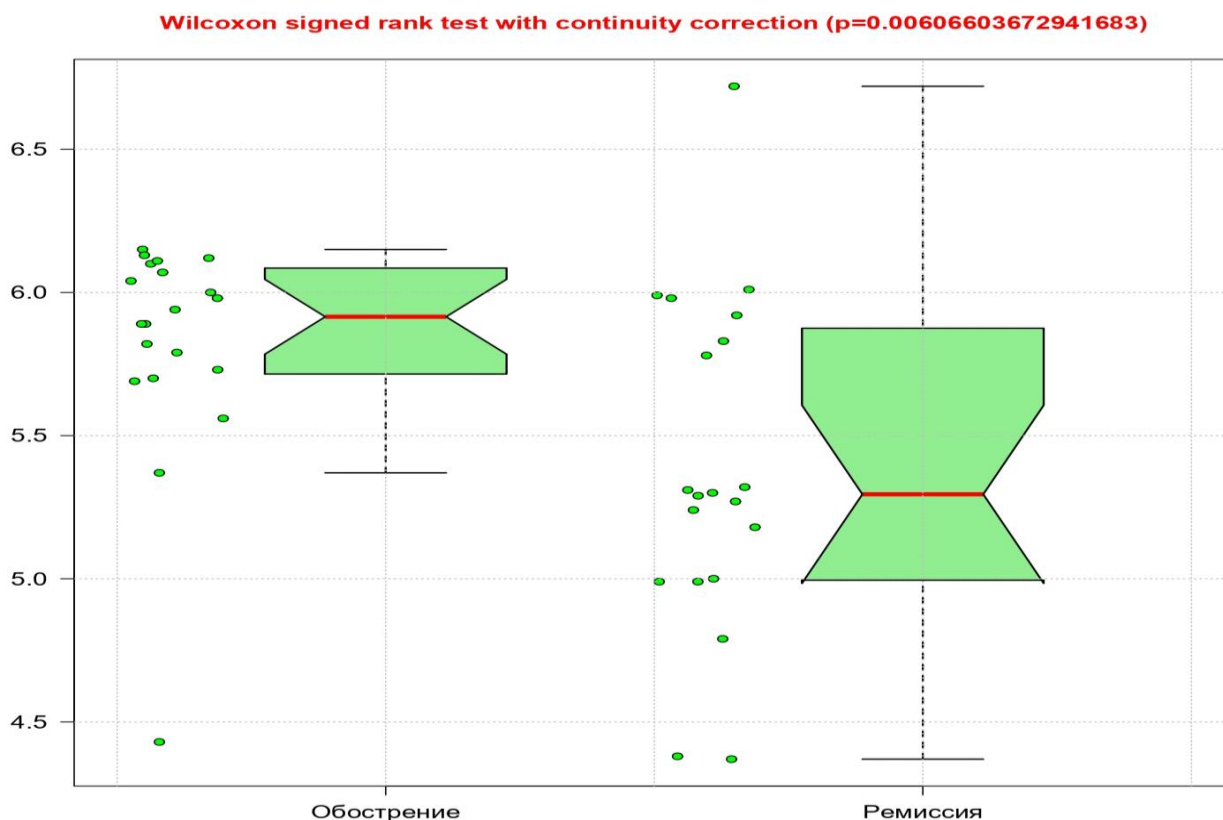


Рисунок 23 – Концентрация MIG/CXCL9 в сыворотке крови (пг/мл) у взрослых с распространенной формой АтД

Уровень MIG/CXCL9 в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», ниже, чем в сыворотке крови контрольной группы (Таблица 10). Так, у подростков он равен 4,12 (2,34; 5,9) пг/мл, у взрослых – 5,82 (5,61; 6,03) пг/мл. При ограниченной форме АтД концентрация MIG/CXCL9 в кожном экссудате у подростков составляет 7,49 (6,35; 9,02) пг/мл ($p_1<0,0001$), у взрослых – 47,35 (38,09; 52,25) пг/мл ($p_1<0,0001$; $p_3=0,0000001$), что в 8,1 раза превышает контрольные значения. При распространенной форме заболевания у всех пациентов концентрация MIG/CXCL9 больше, чем при ограниченном процессе и в

контрольной группе. Так, у подростков показатель равен 38,66 (24,55; 51,96) пг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_4 = 0,0000001$), что превышает контрольное значение в 9,3 раза, у взрослых составляет 121,46 (111,04; 144,13) пг/мл ($p_1 < 0,01$; $p_3 = 0,0001$; $p_4 = 0,16$), что в 20,8 раз больше уровня контрольной группы.

Концентрации MIG/CXCL9 у всех пациентов независимо от возраста и распространенности кожного процесса больше в кожном экссудате, чем в сыворотке крови. У взрослых в кожном экссудате показатель выше, чем у подростков.

Таким образом, при atopическом дерматите концентрация MIG/CXCL9 в сыворотке крови увеличивается при появлении клинических симптомов заболевания и уменьшается при их регрессе. Максимальный уровень синтеза хемокина MIG/CXCL9 определен в кожном экссудате.

3.11. Динамика уровня хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Хемокин ENA-78/CXCL5 синтезируется эндотелиоцитами, кератиноцитами, эозинофилами, фибробластами при активации их IL-1 α и TNF α . ENA-78/CXCL5 способствует высвобождению эластазы, за счет чего активирует не только миграцию нейтрофилов в патологический очаг из сосудистого русла, но и инициирует синтез медиаторов. В современных научных исследованиях ENA-78/CXCL5 рассматривается как хемокин, участвующий не только в воспалительных реакциях, но и в аутоиммунных процессах. Произведена сравнительная оценка показателей уровня ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате, данные приведены ниже.

У подростков контрольной группы концентрация ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови составляет 916,72 (788,91; 1002,37) пг/мл, у взрослых – 928,69 (896,32; 961,06) пг/мл (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика уровня хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (пг/мл)	916,72 (788,91; 1002,37)	928,69 (896,32; 961,06)
		Экссудат (пг/мл)	934,73 (888,14; 981,32)	753,58 (712,52; 794,64)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	1390,29 (1275,15; 1532,17) <i>p1=0,00001</i>	812,49 (703,95; 975,17) <i>p1=0,05</i> <i>p3<0,00001</i>
		Экссудат (пг/мл)	1473,43 (1247,31; 1836,23) <i>p1<0,0001</i>	666,95 (635,45; 703,37) <i>p1<0,0001</i> <i>p3=0,0000001</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	569,09 (506,31; 625,37) <i>p1=0,0001</i> <i>p2=0,00089</i>	734,21 (580,4; 821,23) <i>p1=0,00015</i> <i>p2=0,056</i> <i>p3=0,004</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	1117,41 (860,3; 1695,55) <i>p1=0,0014</i>	743,16 (591,65; 845,79) <i>p1=0,00017</i> <i>p3=0,00013</i>
		Экссудат (пг/мл)	1560,54 (993,87; 2000,78) <i>p1=0,002</i> <i>p4=0,25</i>	590,53 (394,26; 693,38) <i>p1<0,0001</i> <i>p3=0,000061</i> <i>p4=0,000018</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	599,82 (499,17; 840,64) <i>p1=0,0007</i> <i>p2=0,002</i>	399,88 (300,06; 574,24) <i>p1<0,00001</i> <i>p2=0,0025</i> <i>p3=0,00013</i>

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах; p4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

У подростков с ограниченной формой АтД в период обострения показатель увеличен до 1390,29 (1275,15; 1532,17) пг/мл ($p_1=0,00001$), что на 51,6% превышает показатель контроля. В ремиссию у подростков концентрация ENA-78/CXCL5 достоверно уменьшается в 2,4 раза, составляя 569,09 (506,31; 625,37) пг/мл ($p_1=0,0001$; $p_2=0,00089$) в соответствии с рисунком 24.

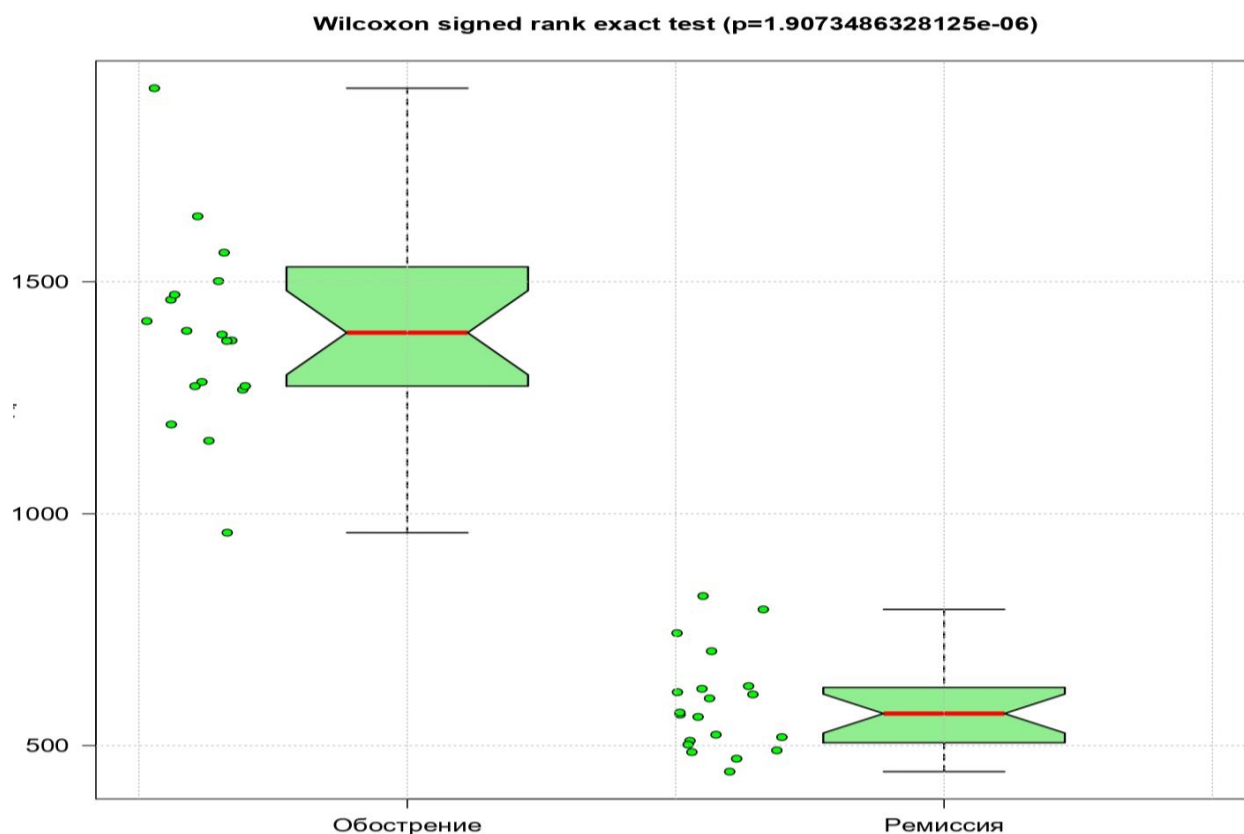


Рисунок 24 – Концентрация ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

У взрослых с ограниченным АтД в период обострения показатель равен 812,49 (703,95; 975,17) пг/мл ($p_1=0,05$; $p_3<0,000010$, что на 13% меньше контрольных значений. В ремиссию концентрация ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови снижается до 734,21 (580,4; 821,23) пг/мл ($p_1=0,00015$; $p_2=0,056$; $p_3=0,004$) [39].

Как у подростков, так и у взрослых с распространенной формой АтД в период обострения концентрация ENA-78/CXCL5 меньше, чем при ограниченной форме заболевания: так, показатель у подростков составляет 1117,41 (860,3; 1695,55)

пг/мл ($p_1=0,0014$), что превышает контрольное значение на 22%, у взрослых – 743,16 (591,65; 845,79) пг/мл ($p_1=0,00017$, $p_3=0,00013$), что меньше контроля на 20% (Таблица 11). В ремиссию АтД при распространенном процессе концентрация ENA-78/CXCL5 уменьшается у подростков и взрослых в 1,8 раза до 599,82 (499,17; 840,64) пг/мл ($p_1=0,0007$; $p_2=0,002$) и 399,88 (300,06; 574,24) пг/мл ($p_1<0,00001$; $p_2=0,0025$; $p_3=0,00013$) соответственно (Рисунок 25).

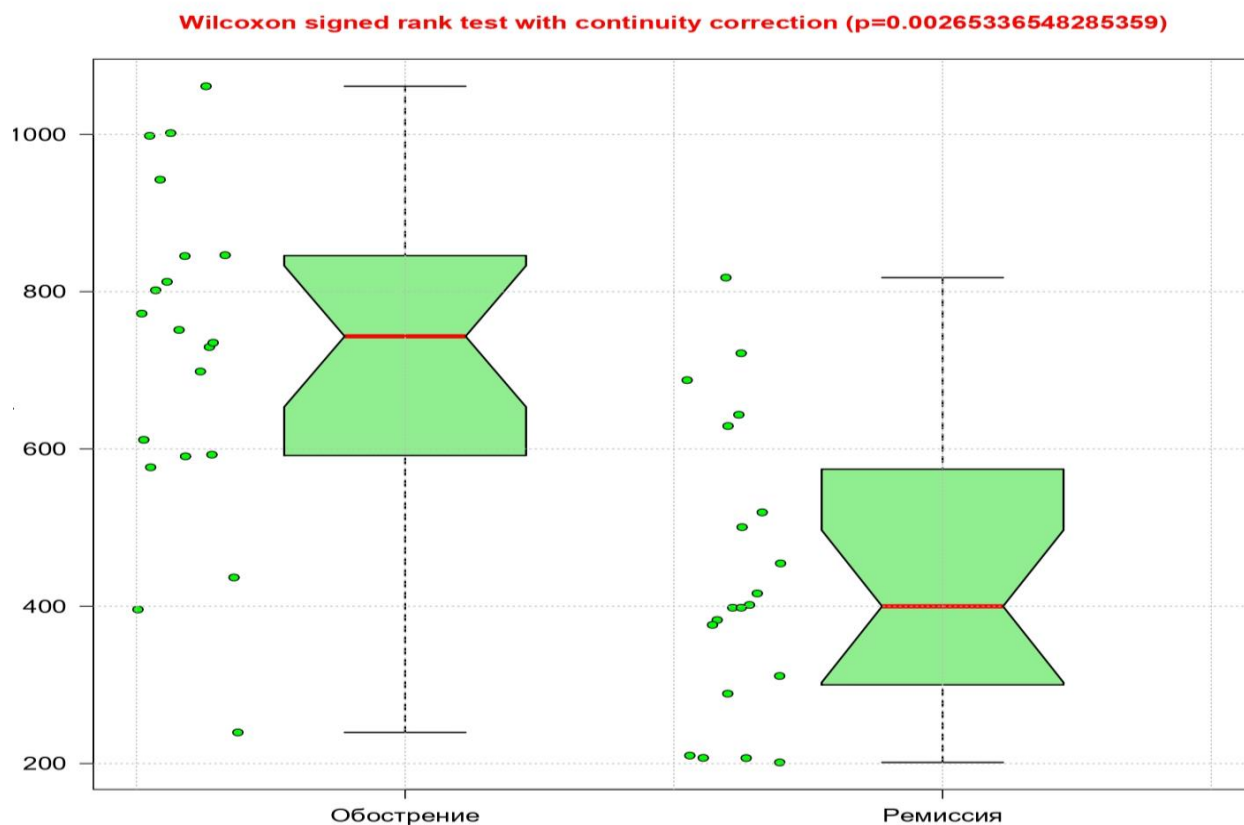


Рисунок 25 – Концентрация ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови у взрослых с распространенной формой АтД

Концентрация ENA-78/CXCL5 в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», в контрольной группе подростков составляет 934,73 (888,14; 981,32) пг/мл, у взрослых – 753,58 (712,52; 794,64) пг/мл (Таблица 11). При ограниченной форме АтД у подростков в кожном экссудате уровень ENA-78/CXCL5 равен 1473,43 (1247,31; 1836,23) пг/мл ($p_1<0,0001$), что при сравнении с контролем больше в 1,5 раза. У взрослых с аналогичной формой заболевания концентрация ENA-78/CXCL5 в кожном экссудате составляет 666,95 (635,45;

703,37) пг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_3 = 0,0000001$), что меньше уровня здоровых добровольцев на 12%. При распространенном кожном процессе в экссудате у подростков уровень ENA-78/CXCL5 равен 1560,54 (993,87; 2000,78) пг/мл ($p_1 = 0,002$; $p_4 = 0,25$), что на 67% больше контрольного значения и на 6% превосходит показатель при ограниченной форме АД [48]. У взрослых при распространенном АД показатель составляет 590,53 (394,26; 693,38) пг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_3 = 0,000061$; $p_4 = 0,000018$), что достоверно меньше в группе контроля на 21,6% и на 12% больше, чем при ограниченном кожном процессе (Таблица 11).

У подростков концентрация ENA-78/CXCL5 как при ограниченном, так и при распространенном процессе больше в кожном экссудате, чем в сыворотке крови. У взрослых обратная динамика – показатели в сыворотке крови превосходят данные, полученные при исследовании кожного экссудата.

Таким образом, при АД концентрация ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови при обострении кожного процесса превосходит показатели в ремиссию заболевания. Максимальные концентрации хемокина ENA-78/CXCL5 зафиксированы в кожном экссудате.

3.12. Динамика уровня хемокина GRO α /CXCL1 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Хемокин GRO α /CXCL1 синтезируется кератиноцитами и эндотелиоцитами под влиянием TNF α и окисленных ЛПНП с целью рекрутизации в очаг поражения нейтрофилов и моноцитов. GRO α /CXCL1 участвует не только в усилении воспалительных реакций и эпителизации кожных дефектов, но и в развитии злокачественных образований и прогрессировании атеросклероза. Систематизированы полученные показатели концентрации GRO α /CXCL1 в сыворотке крови и в кожном экссудате, результат приведен ниже.

Концентрация GRO α /CXCL1 в сыворотке крови у подростков контрольной группы составляет 115,52 (99,18; 131,01) пг/мл, у взрослых - 117,03 (115,42; 118,64) пг/мл (Таблица 12).

Таблица 12 – Динамика уровня хемокина GRO α /CXCL1 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (пг/мл)	115,52 (99,18; 131,01)	117,03 (115,42; 118,64)
		Экссудат (пг/мл)	118,76 (112,99; 124,53)	105,92 (101,34; 110,5)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	334,34 (266,58; 429,58) <i>p1<0,00001</i>	154,6 (119,98; 193,11) <i>p1=0,00037</i> <i>p3=0,000003</i>
		Экссудат (пг/мл)	487,60 (412,11; 611,80) <i>p1<0,001</i>	280,90 (197,33; 298,88) <i>p1<0,001</i> <i>p3=0,001</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	115,82 (90,24; 133,32) <i>p1=0,76</i> <i>p2=0,00014</i>	83,67 (57,67; 99,93) <i>p1=0,000007</i> <i>p2=0,39</i> <i>p3=0,0015</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	198,55 (148,74; 334,24) <i>p1<0,000001</i>	145,83 (102,5; 219,33) <i>p1=0,0046</i> <i>p3=0,017</i>
		Экссудат (пг/мл)	235,47 (152,25; 321,44) <i>p1=0,00004</i> <i>p4=0,0001</i>	456,59 (376,13; 500,93) <i>p1<0,001</i> <i>p3=0,00015</i> <i>p4=0,98</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	110,64 (91,73; 194,10) <i>p1=0,07</i> <i>p2=0,004</i>	165,52 (133,81; 216,13) <i>p1=0,00009</i> <i>p2=0,17</i> <i>p3=0,025</i>

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах; p4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

У подростков при ограниченном АтД в период обострения показатель увеличивается в 2,8 раза, что составляет 334,34 (266,58; 429,58) пг/мл ($p_1 < 0,00001$), однако в ремиссию он снижается до показателей контрольной группы – 115,82 (90,24; 133,32) пг/мл ($p_1 = 0,76$; $p_2 = 0,00014$) (Рисунок 26).

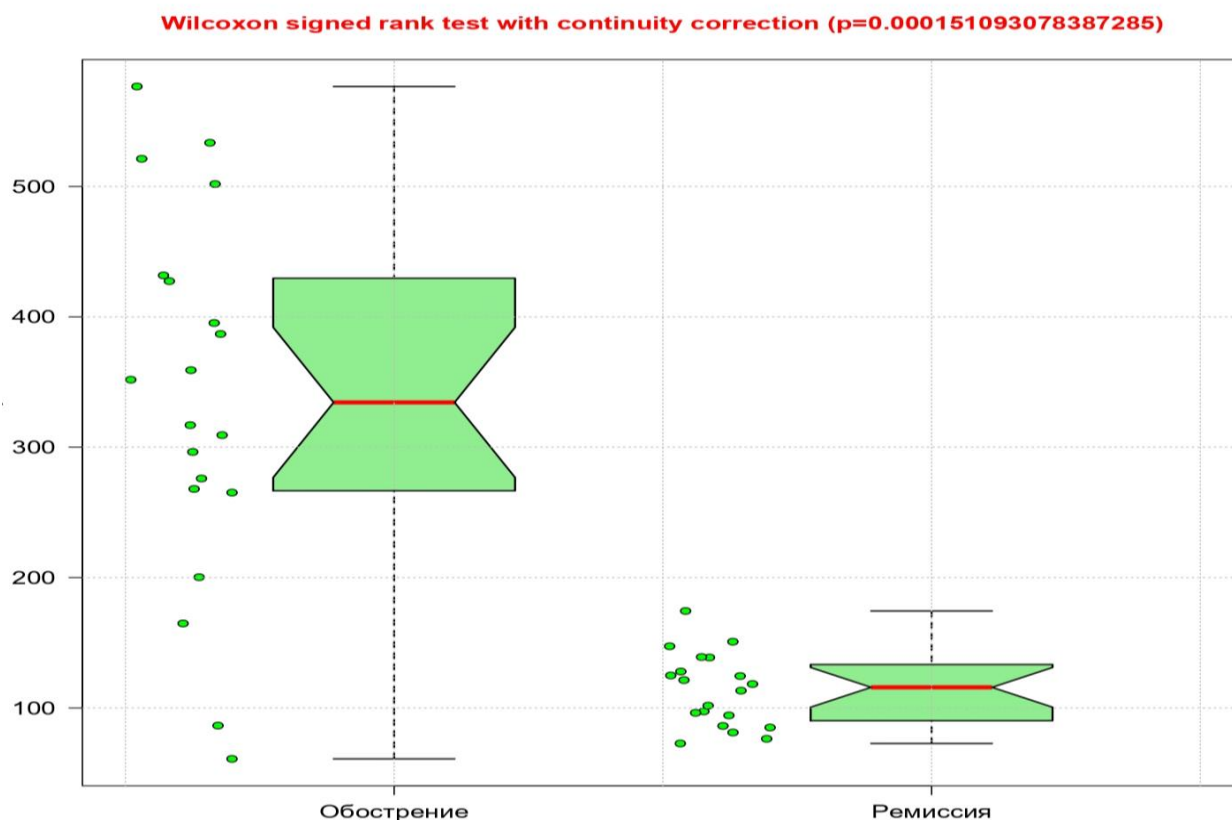


Рисунок 26 – Концентрация GRO α /CXCL1 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

У взрослых с ограниченным патологическим кожным процессом концентрация GRO α /CXCL1 увеличивается на 32,1% при сравнении с контролем, однако в ремиссию уровень уменьшается на 45% до 83,67 (57,67; 99,93) пг/мл ($p_1 = 0,000007$; $p_2 = 0,39$; $p_3 = 0,0015$).

При распространенной форме АтД в период обострения в сыворотке у подростков концентрация GRO α /CXCL1 составляет 198,55 (148,74; 334,24) пг/мл ($p_1 < 0,000001$), что в 1,6 раза меньше показателя при ограниченной форме заболевания (Таблица 12). В ремиссию у подростков уровень GRO α /CXCL1 в сыворотке крови уменьшается до 110,64 (91,73; 194,10) пг/мл ($p_1 = 0,07$; $p_2 = 0,004$).

У взрослых с распространенным кожным процессом в период обострения в сыворотке крови концентрация GRO α /CXCL1 составляет 145,83 (102,5; 219,33) пг/мл ($p_1=0,0046$; $p_3=0,017$), что на 5,6% меньше, чем при ограниченном кожном процессе. Однако в ремиссию заболевания уровень увеличивается до 165,52 (133,81; 216,13) пг/мл ($p_1=0,00009$; $p_2=0,17$; $p_3=0,025$) в соответствии с рисунком 27.

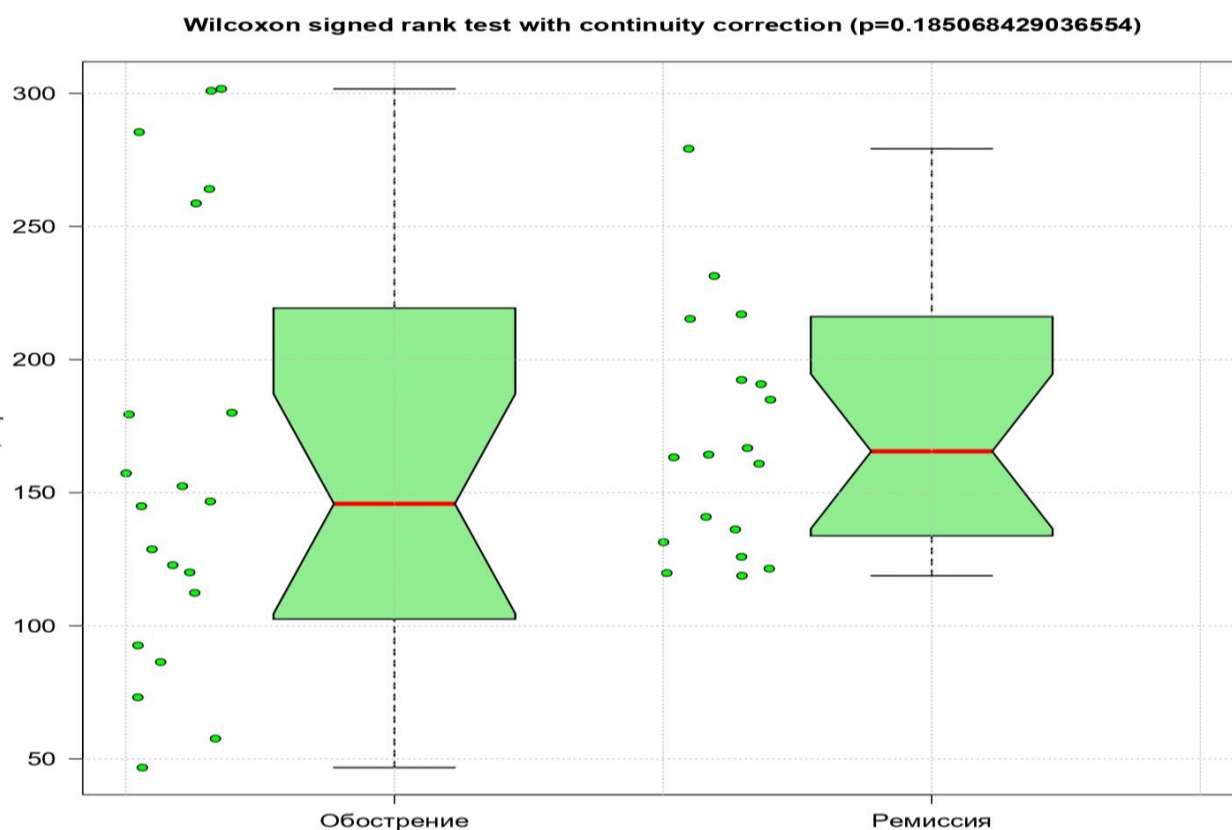


Рисунок 27 – Концентрация GRO α /CXCL1 в сыворотке крови (пг/мл) у взрослых с распространенной формой АД

Концентрация GRO α /CXCL1 в экссудате, полученном методом «кожного окна», у здоровых подростков составляет 118,76 (112,99; 124,53) пг/мл, у здоровых взрослых – 105,92 (101,34; 110,5) пг/мл (Таблица 12). При ограниченной форме АД у подростков уровень GRO α /CXCL1 увеличивается в 4 раза до 487,60 (412,11; 611,80) пг/мл ($p_1<0,001$), у взрослых – в 2,6 раза до 280,90 (197,33; 298,88) пг/мл ($p_1<0,001$; $p_3=0,001$). При распространенном АД в кожном экссудате у подростков концентрация составляет 235,47 (152,25; 321,44) пг/мл ($p_1=0,00004$; $p_4=0,0001$), что в 1,9 раз превышает контрольное значение, однако в 2 раза меньше показателя при

ограниченном кожном процессе. У взрослых с распространенным кожным процессом концентрация GRO α /CXCL1 в кожном экссудате составляет 456,59 (376,13; 500,93) пг/мл ($p_1 < 0,001$; $p_3 = 0,00015$; $p_4 = 0,98$), что в 4 раза превышает данные здоровых добровольцев и в 1,6 раза доминирует над показателем при ограниченном кожном процессе.

Таким образом, у всех пациентов при ограниченной и распространенной формах АД концентрация GRO α /CXCL1 в кожном экссудате больше, чем в сыворотке крови.

3.13. Динамика уровня хемокина I-TAC/CXCL11 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Хемокин I-TAC/CXCL11 продуцируется Th1-лимфоцитами, базальными кератиноцитами при участии IFN γ . Взаимодействует с рецепторами CXCR3 и CXCR7 на поверхности T-лимфоцитов, Th17-лимфоцитов, В-клеток, NK-клеток, эндотелиальных, эпителиальных и дендритных клеток. Вызывает внутриклеточную индукцию кальция и способствует образованию гранул. Проанализирован уровень I-TAC/CXCL11 в сыворотке крови и кожном экссудате при АД, данные представлены ниже.

В контрольной группе у подростков концентрация I-TAC/CXCL11 в сыворотке крови составляет 9,18 (7,11; 12,33) пг/мл, у взрослых – 9,73 (8,36; 11,1) пг/мл (Таблица 13).

Таблица 13 – Динамика уровня хемокина I-TAC/CXCL11 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (пг/мл)	9,18 (7,11; 12,33)	9,73 (8,36; 11,1)
		Экссудат (пг/мл)	10,02 (9,31; 10,73)	14,68 (12,54; 16,82)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	8,27 (7,77; 9,03) <i>p1=0,047</i>	15,06 (10,67; 19,31) <i>p1=0,00007</i> <i>p=0,00002</i>
		Экссудат (пг/мл)	6,24 (5,63; 7,17) <i>p1<0,0001</i>	8,91 (7,50; 11,41) <i>p1<0,0001</i> <i>p3=0,0000001</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	7,26 (6,86; 7,44) <i>p1=0,0003</i> <i>p2=0,00089</i>	7,24 (6,78; 7,6) <i>p1=0,0003</i> <i>p2=0,00016</i> <i>p3=0,96</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	11,61 (7,75; 29,93) <i>p1=0,00048</i>	7,67 (7,19; 14,31) <i>p1=0,55</i> <i>p3=0,0072</i>
		Экссудат (пг/мл)	34,94 (29,15; 52,26) <i>p1<0,0001</i> <i>p4=0,0000001</i>	62,42 (59,98; 72,74) <i>p1<0,00001</i> <i>p3=0,0000001</i> <i>p4=0,0000001</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	8,68 (7,48; 9,82) <i>p1=0,32</i> <i>p2=0,008</i>	7,6 (6,9; 9,73) <i>p1=0,31</i> <i>p2=0,036</i> <i>p3=0,017</i>

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах; p4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

При ограниченной форме АтД в сыворотке крови у подростков уровень I-TAC/CXCL11 равен 8,27 (7,77; 9,03) пг/мл (*p1=0,047*), что меньше на 10%

показателя в контрольной группе. В ремиссию у подростков концентрация снижается на 12% до 7,26 (6,86; 7,44) пг/мл ($p_1=0,0003$; $p_2=0,00089$), что представлено на рисунке 28.

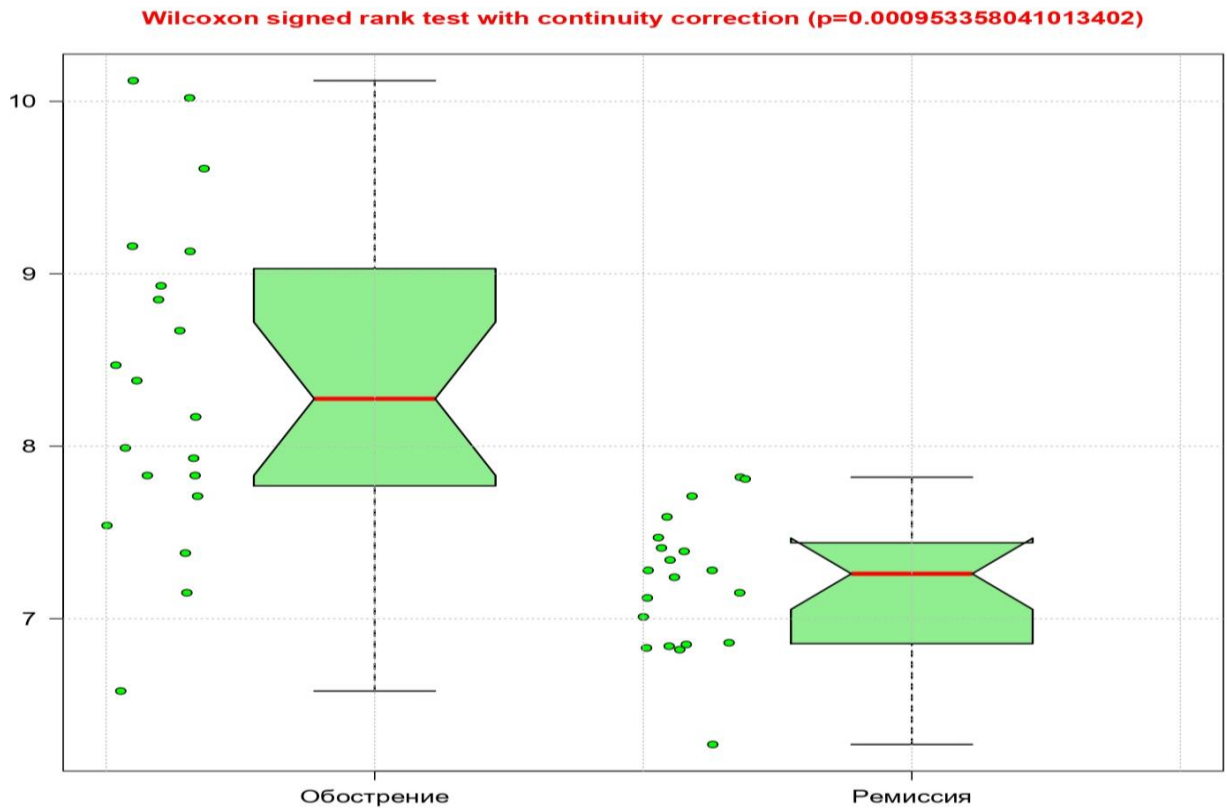


Рисунок 28 – Концентрация I-TAC/CXCL11 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

У взрослых с ограниченным кожным процессом в период обострения показатель в сыворотке крови увеличивается в 1,5 раза до 15,06 (10,67; 19,31) пг/мл ($p_1=0,00007$; $p_2=0,00002$), однако в ремиссию выявлено его снижение в 2 раза до 7,24 (6,78; 7,6) пг/мл ($p_1=0,0003$; $p_2=0,00016$; $p_3=0,96$).

При распространенном АтД в сыворотке крови у подростков уровень I-TAC/CXCL11 составляет 11,61 (7,75; 29,93) пг/мл ($p_1=0,00048$), что на 40% превышает показатель при ограниченном процессе и на 26,4% больше контрольного значения (Таблица 13). В ремиссию у подростков концентрация не достигает показателя контроля, составляя 8,68 (7,48; 9,82) пг/мл ($p_1=0,32$; $p_2=0,008$).

У взрослых с распространенным АтД концентрация I-TAC/CXCL11 практически одинакова как в обострение, так и в ремиссию, составляя 7,67 (7,19; 14,31) пг/мл ($p_1=0,55$; $p_3=0,0072$) и 7,6 (6,9; 9,73) пг/мл ($p_1=0,31$; $p_2=0,036$; $p_3=0,017$) соответственно (Рисунок 29).

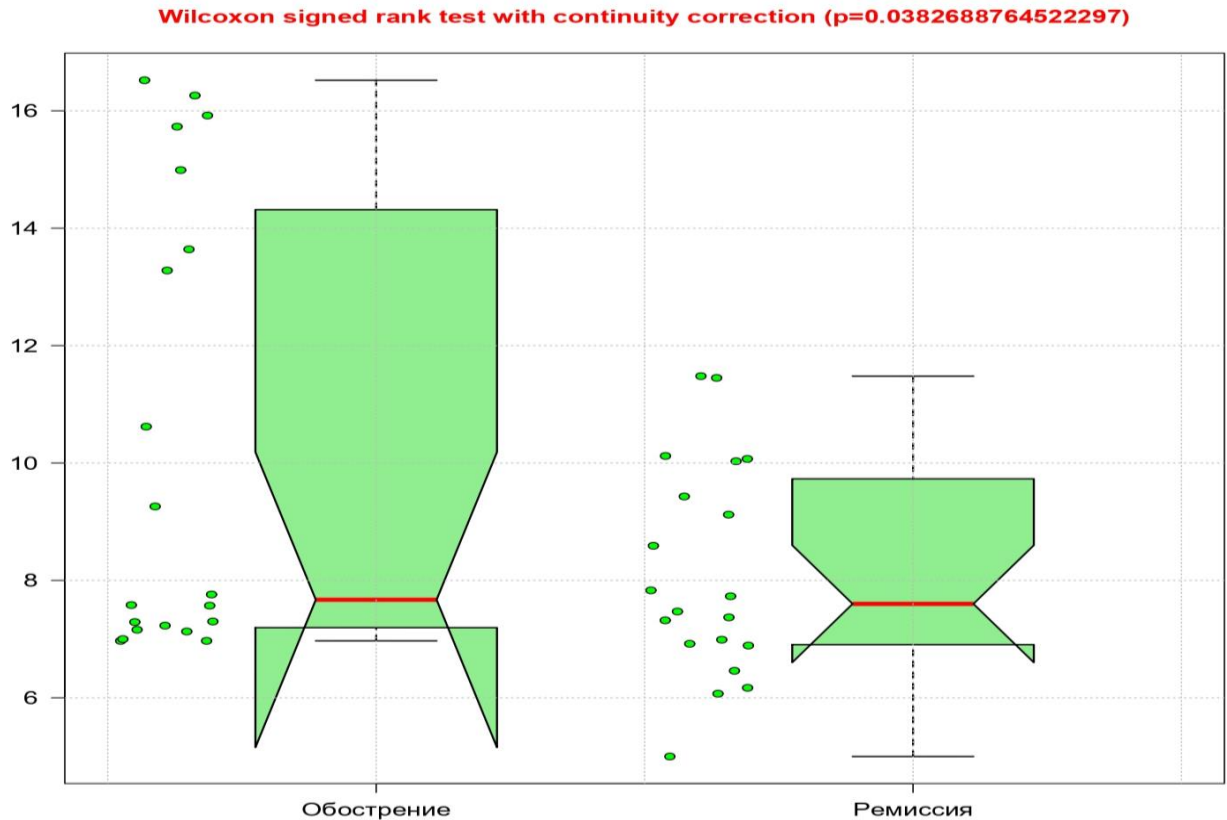


Рисунок 29 – Концентрация I-TAC/CXCL11 в сыворотке крови у взрослых с распространенной формой АтД

Концентрация I-TAC/CXCL11 в кожном эксудате, полученном методом «кожного окна», у подростков контрольной группы равна 10,02 (9,31; 10,73) пг/мл, у взрослых - 14,68 (12,54; 16,82) пг/мл, превышая данные в сыворотке крови (Таблица 13). Как у подростков, так и у взрослых уровень I-TAC/CXCL11 при ограниченном кожном процессе не достигает показателей контроля, имея значения 6,24 (5,63; 7,17) пг/мл ($p_1 < 0,0001$) и 8,91 (7,50; 11,41) пг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_3 = 0,0000001$) соответственно. Однако при распространенном кожном процессе в эксудате, независимо от возраста пациентов, концентрация достоверно значительно увеличивается. У подростков уровень I-TAC/CXCL11 равен 34,94 (29,15; 52,26) пг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_4 = 0,0000001$), что в 3,5 раза больше контрольных

значений и в 5,5 раза превышает данные при ограниченной форме заболевания. У взрослых с распространенным АтД концентрация в кожном экссудате составляет 62,42 (59,98; 72,74) пг/мл ($p_1 < 0,00001$; $p_3 = 0,0000001$; $p_4 = 0,0000001$), что больше контрольных значений в 4,2 раза и в 7 раз превышает данные при ограниченном кожном процессе.

Таким образом, при ограниченном АтД у подростков и взрослых уровень I-TAC/CXCL11 выше в сыворотке крови, однако при распространенном кожном процессе – в кожном экссудате.

3.14. Динамика уровня хемокина IL-8/CXCL8 в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Хемокин IL-8/CXCL8 синтезируется моноцитами, кератиноцитами, эндотелиоцитами, тучными клетками, макрофагами под влиянием микробных триггеров, IL-1 β , TNF α и считается маркером как хронического течения АтД, так и клеточно-опосредованных реакций. IL-8/CXCL8 может не только накапливаться в клетках и в нужный момент продуцироваться, но и участвовать в формировании папул. IL-8/CXCL8 осуществляет хемотаксис нейтрофилов, лимфоцитов, базофилов и эозинофилов. В очаге поражения IL-8/CXCL8 активирует нейтрофилы для синтеза биологически активных веществ, внеклеточных нейтрофильных ловушек и способствует неоангиогенезу. Изучена динамика уровня IL-8/CXCL8 в сыворотке крови и в кожном экссудате при АтД, данные представлены ниже.

Концентрация IL-8/CXCL8 в сыворотке крови у подростков контрольной группы составляет 45,12 (43,02; 50,01) пг/мл, у взрослых – 49,23 (48,24; 50,22) пг/мл (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика уровня хемокина IL-8/CXCL8 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (пг/мл)	45,12 (43,02; 50,01)	49,23 (48,24; 50,22)
		Экссудат (пг/мл)	48,13 (39,98; 56,28)	42,92 (41,15; 44,69)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	123,36 (107,11; 151,18) <i>p1<0,001</i>	42,62 (36,27; 52,52) <i>p1=0,75</i> <i>p3<0,0001</i>
		Экссудат (пг/мл)	505,95 (406,29; 591,79) <i>p1<0,001</i>	309,13 (237,52; 545,56) <i>p1<0,001</i> <i>p3=0,028</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	62,77 (55,38; 75,63) <i>p1<0,0001</i> <i>p2=0,0002</i>	40,08 (36,24; 43,87) <i>p1=0,000005</i> <i>p2=0,2</i> <i>p3<0,0001</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (пг/мл)	79,51 (49,32; 103,31) <i>p1=0,00002</i>	156,0 (79,73; 289,87) <i>p1<0,0001</i> <i>p3=0,0003</i>
		Экссудат (пг/мл)	348,75 (234,19; 504,76) <i>p1<0,001</i> <i>p4=0,019</i>	289,48 (205,18; 385,98) <i>p1<0,001</i> <i>p3=0,65</i> <i>p4=0,92</i>
	Ремиссия	Сыворотка (пг/мл)	37,91 (34,77; 41,85) <i>p1=0,0003</i> <i>p2=0,005</i>	87,32 (74,28; 108,45) <i>p1<0,0001</i> <i>p2=0,018</i> <i>p3<0,00003</i>

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах; p4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

При ограниченной форме АтД в стадию обострения у подростков уровень IL-8/CXCL8 увеличивается в 2,7 раза и составляет 123,36 (107,11; 151,18) пг/мл

($p_1 < 0,001$). В стадию ремиссии у подростков показатель снижается в 1,9 раза до 62,77 (55,38; 75,63) пг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_2 = 0,0002$), превышая контрольное значение на 39% (Рисунок 30).

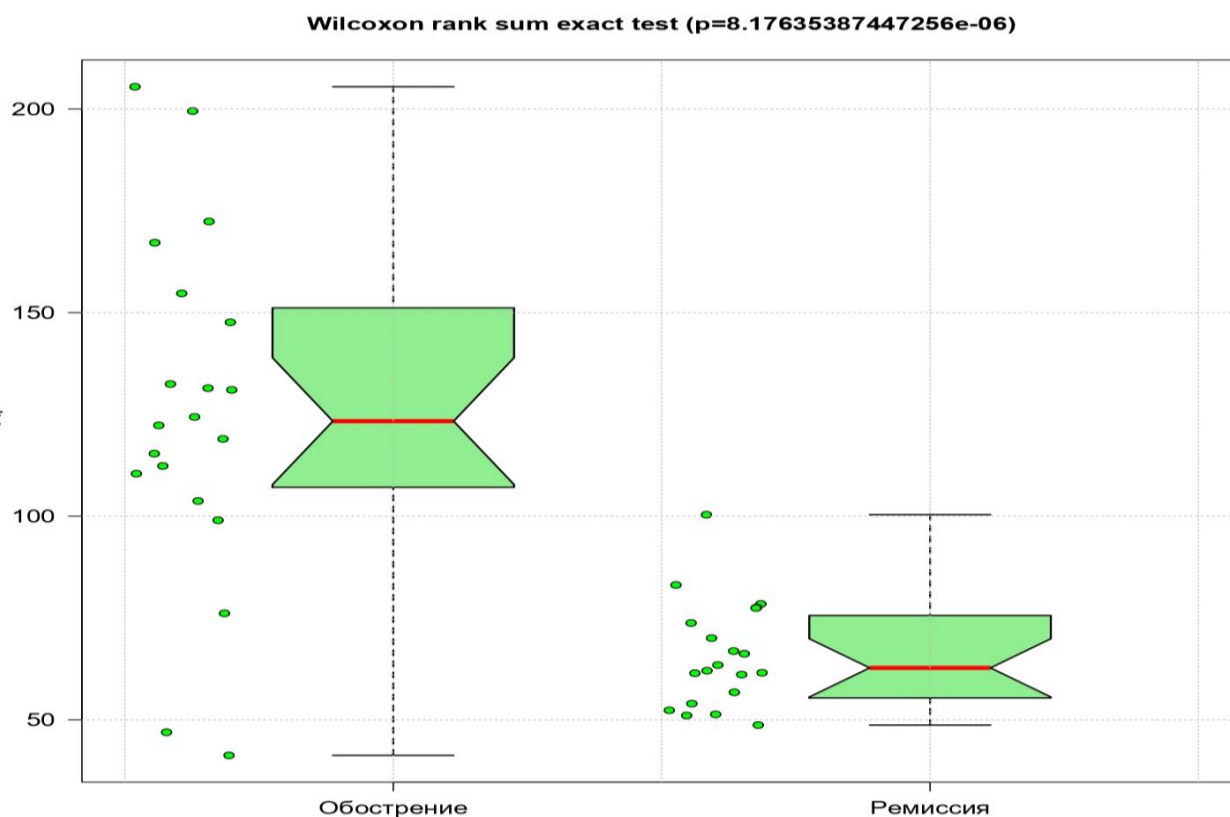


Рисунок 30 – Концентрация IL-8/CXCL8 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

У взрослых концентрация IL-8/CXCL8 при ограниченной форме дерматоза равна 42,62 (36,27; 52,52) пг/мл ($p_1 = 0,75$; $p_3 < 0,0001$), что меньше, чем в группе контроля на 13% и в 2,9 раза ниже, чем при аналогичной форме у подростков. Однако у взрослых в ремиссию уровень уменьшается до 40,08 (36,24; 43,87) пг/мл ($p_1 = 0,000005$; $p_2 = 0,2$; $p_3 < 0,0001$), не достигая контрольных значений.

При распространенной форме АтД концентрация IL-8/CXCL8 в сыворотке крови у подростков составляет 79,51 (49,32; 103,31) пг/м ($p_1 = 0,00002$), что в 1,7 раза выше показателя здоровых добровольцев и на 35,5% меньше, чем при ограниченном кожном процессе.

В ремиссию у подростков уровень IL-8/CXCL8 уменьшается в 2 раза до 37,91 (34,77; 41,85) пг/мл ($p_1 = 0,0003$; $p_2 = 0,005$). У взрослых с распространенной формой

АтД при обострении в сыворотке крови показатель IL-8/CXCL8 равен 156,0 (79,73; 289,87) пг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_3 = 0,0003$), что в 3 раза превосходит данные в контрольной группе и в 3,6 раза больше, чем при ограниченном кожном процессе. В ремиссию у взрослых уровень снижается до 87,32 (74,28; 108,45) пг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_2 = 0,018$; $p_3 < 0,00003$), что в 1,7 раза превосходит контрольное значение и в 2,1 раза показатель при ограниченном кожном процессе в соответствии с рисунком 31.

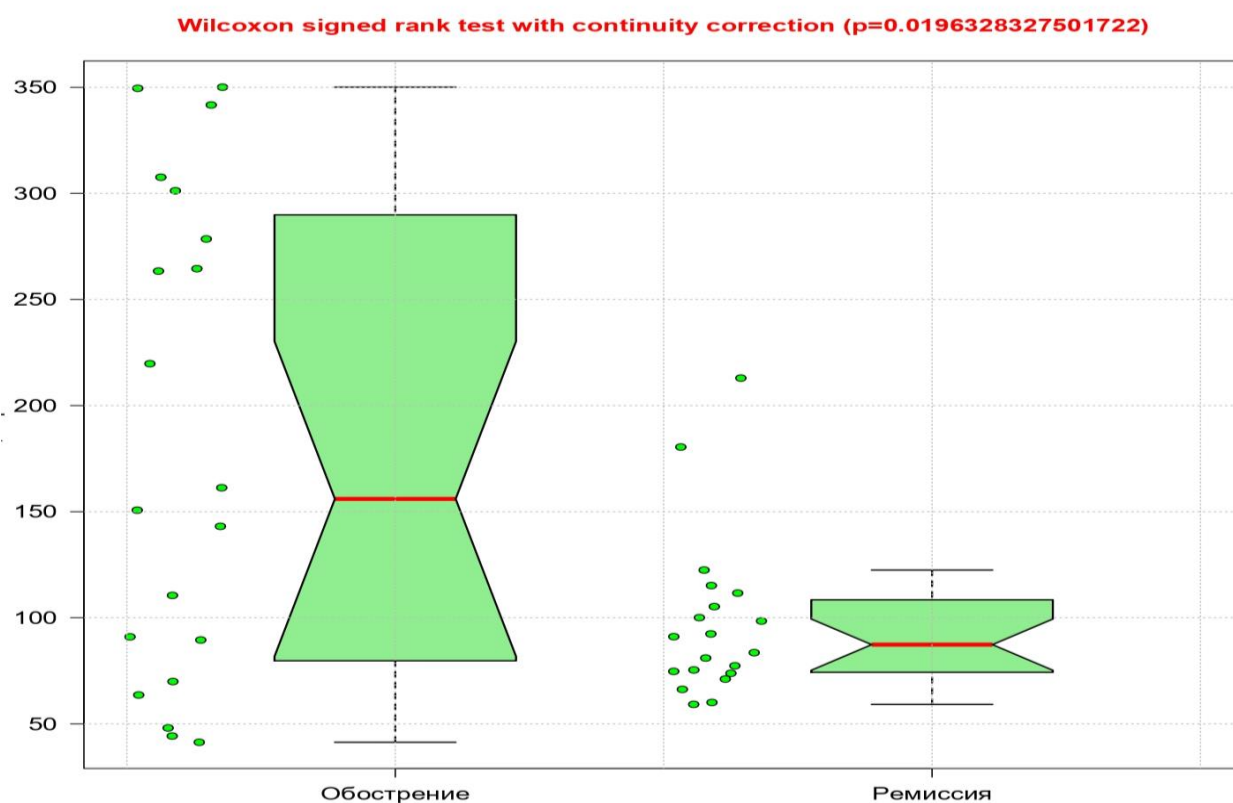


Рисунок 31 – Концентрация IL-8/CXCL8 в сыворотке крови (пг/мл) у взрослых с распространенной формой АтД

Концентрация IL-8/CXCL8 в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна» у подростков в контрольной группе составляет 48,13 (39,98; 56,28) пг/мл, у взрослых – 42,92 (41,15; 44,69) пг/мл (Таблица 14). При ограниченной форме АтД у подростков уровень IL-8/CXCL8 достоверно увеличен в 10,5 раз до 505,95 (406,29; 591,79) пг/мл ($p_1 < 0,001$), у взрослых с аналогичной формой дерматоза показатель увеличивается в 7,2 раза до 309,13 (237,52; 545,56) пг/мл ($p_1 < 0,001$; $p_3 = 0,028$). Как у подростков, так и у взрослых с распространенным АтД

выявлены меньшие концентрации IL-8/CXCL8 в кожном экссудате при сравнении с ограниченной формой, однако превышающие данные контроля в 7,2 раза и в 6,7 раза соответственно. Так, у подростков уровень IL-8/CXCL8 равен 348,75 (234,19; 504,76) пг/мл ($p_1 < 0,001$; $p_4 = 0,019$), у взрослых – 289,48 (205,18; 385,98) пг/мл ($p_1 < 0,001$; $p_3 = 0,65$; $p_4 = 0,92$).

Таким образом, у подростков как при ограниченном кожном процессе, так и при распространенном АД концентрация IL-8/CXCL8 в кожном экссудате в 4 раза больше, чем в сыворотке крови. У взрослых при ограниченной форме АД уровень IL-8/CXCL8 в кожном экссудате больше в 7 раз, чем в сыворотке крови, однако при распространенном поражении кожи лишь в 2 раза.

3.15. Уровень аутоантител класса IgG к эластину в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Эластин может синтезироваться фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками. В структуре эластина присутствуют глицин, валин, аланин, разрушение волокон происходит ферментативным путем при воздействии эластазы. Выявлено, что волокна дермы своим электрическим потенциалом влияют на заряд мембраны окружающих клеток кожи, формируют пути миграции клеток. Эластиновые волокна формируют экстрацеллюлярный матрикс, взаимодействующий с пулом иммунных клеток кожи. Проведен анализ полученных данных концентрации аутоантител к эластину в сыворотке крови и кожном экссудате при АД, данные представлены ниже.

В контрольной группе концентрация аутоантител класса IgG к эластину в сыворотке крови у подростков составляет 20,11 (18,12; 21,19) нг/мл, у взрослых – 19,42 (17,64; 21,2) нг/мл. При ограниченной форме АД у подростков и у взрослых в период обострения показатели выше, чем в контрольной группе (Таблица 15).

Таблица 15 – Уровень аутоантител класса IgG к эластину в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (нг/мл)	20,11 (18,12; 21,19)	19,42 (17,64; 21,2)
		Экссудат (нг/мл)	21,12 (18,45; 23,79)	17,87 (16,89; 18,85)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (нг/мл)	38,64 (29,4; 45,66) <i>p1<0,00001</i>	40,0 (32,71; 47,66) <i>p1<0,001</i> <i>p3=0,3</i>
		Экссудат (нг/мл)	8,5 (7,89; 9,19) <i>p1<0,001</i>	2,31 (2,28; 2,61) <i>p1<0,001</i> <i>p3=0,0000001</i>
	Ремиссия	Сыворотка (нг/мл)	30,79 (26,76; 34,55) <i>p1<0,00001</i> <i>p2=0,03</i>	36,63 (19,01; 56,13) <i>p1<0,0001</i> <i>p2=0,52</i> <i>p3=0,14</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (нг/мл)	57,74 (47,34; 65,67) <i>p1=0,05</i>	37,49 (32,96; 49,97) <i>p1=0,05</i> <i>p3=0,002</i>
		Экссудат (нг/мл)	6,71 (5,68; 7,74) <i>p1<0,001</i> <i>p4=0,00018</i>	4,74 (4,32; 5,38) <i>p1<0,001</i> <i>p3=0,0000001</i> <i>p4=0,000017</i>
	Ремиссия	Сыворотка (нг/мл)	41,93 (32,01; 46,02) <i>p1<0,00001</i> <i>p2=0,0002</i>	34,57 (20,41; 39,24) <i>p1=0,06</i> <i>p2=0,01</i> <i>p3=0,05</i>

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах; p4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

У взрослых с ограниченным кожным процессом в период обострения концентрация аутоантител класса IgG к эластину в сыворотке крови составляет 40,0

(32,71; 47,66) нг/мл ($p_1 < 0,001$, $p_3 = 0,3$), что в 2 раза превышает показатель в контрольной группе. У подростков уровень аутоантител равен 38,64 (29,4; 45,66) нг/мл ($p_1 < 0,00001$), что на 48% больше, чем у здоровых добровольцев (Рисунок 32).

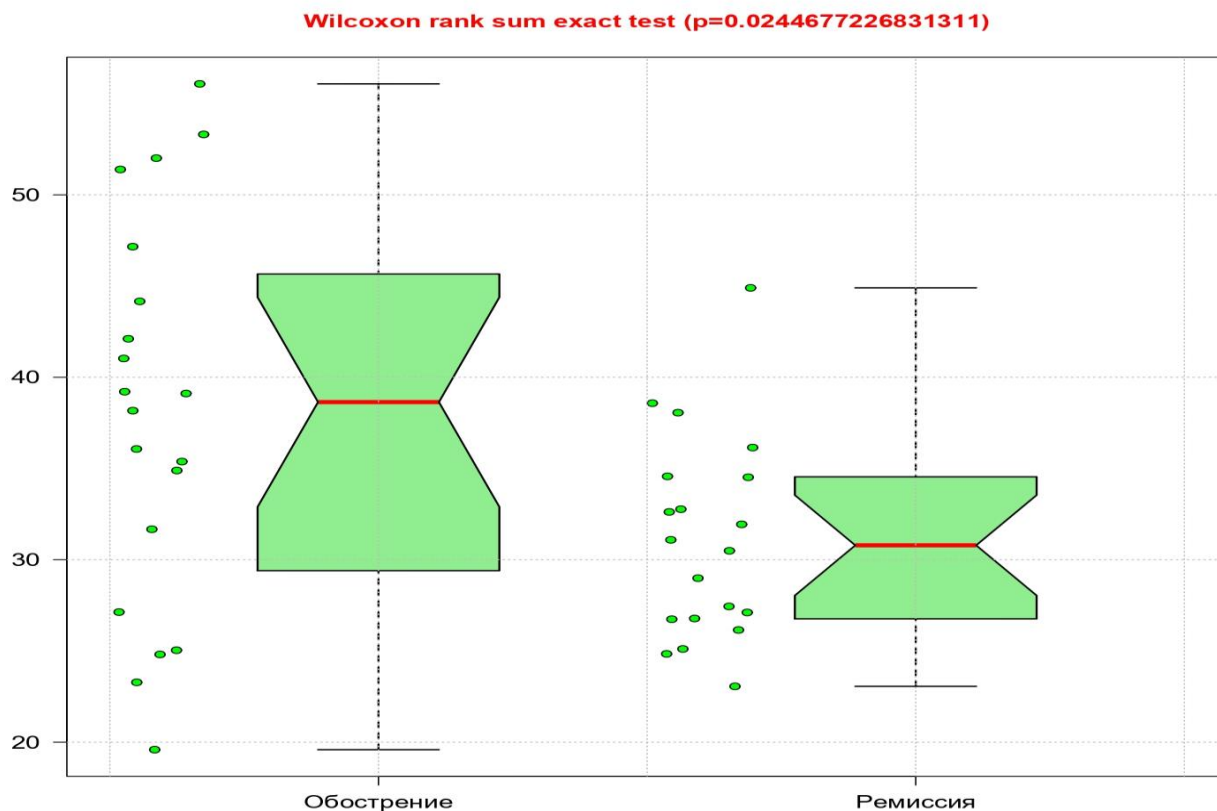


Рисунок 32 – Концентрация аутоантител класса IgG к эластину в сыворотке крови (нг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

В ремиссию заболевания у подростков и у взрослых концентрация аутоантител класса IgG к эластину уменьшается до 30,79 (26,76; 34,55) нг/мл ($p_1 < 0,00001$; $p_2 = 0,03$) и 36,63 (19,01; 56,13) нг/мл ($p_1 < 0,0001$; $p_2 = 0,52$; $p_3 = 0,14$) соответственно, превышая показатели в контрольных группах [53].

При распространенном АтД в период обострения концентрация аутоантител класса IgG к эластину в сыворотке крови у подростков составляет 57,74 (47,34; 65,67) нг/мл ($p_1 = 0,05$), что в 2,8 раза больше показателей контроля и в 1,5 раза значений в группе с ограниченным процессом.

В ремиссию уровень аутоантител класса IgG к эластину снижается до 41,93 (32,01; 46,02) нг/мл ($p_1 < 0,00001$; $p_2 = 0,0002$), превышая данные контроля в 2 раза. У взрослых концентрация аутоантител класса IgG к эластину в период обострения при распространенном АтД составляет 37,49 (32,96; 49,97) нг/мл ($p_1 = 0,05$; $p_3 = 0,002$), что в 2 раза превышает данные контрольной группы, однако в ремиссию количество аутоантител к эластину снижается незначительно до 34,57 (20,41; 39,24) нг/мл ($p_1 = 0,06$; $p_2 = 0,01$; $p_3 = 0,05$) в соответствии с рисунком 33.

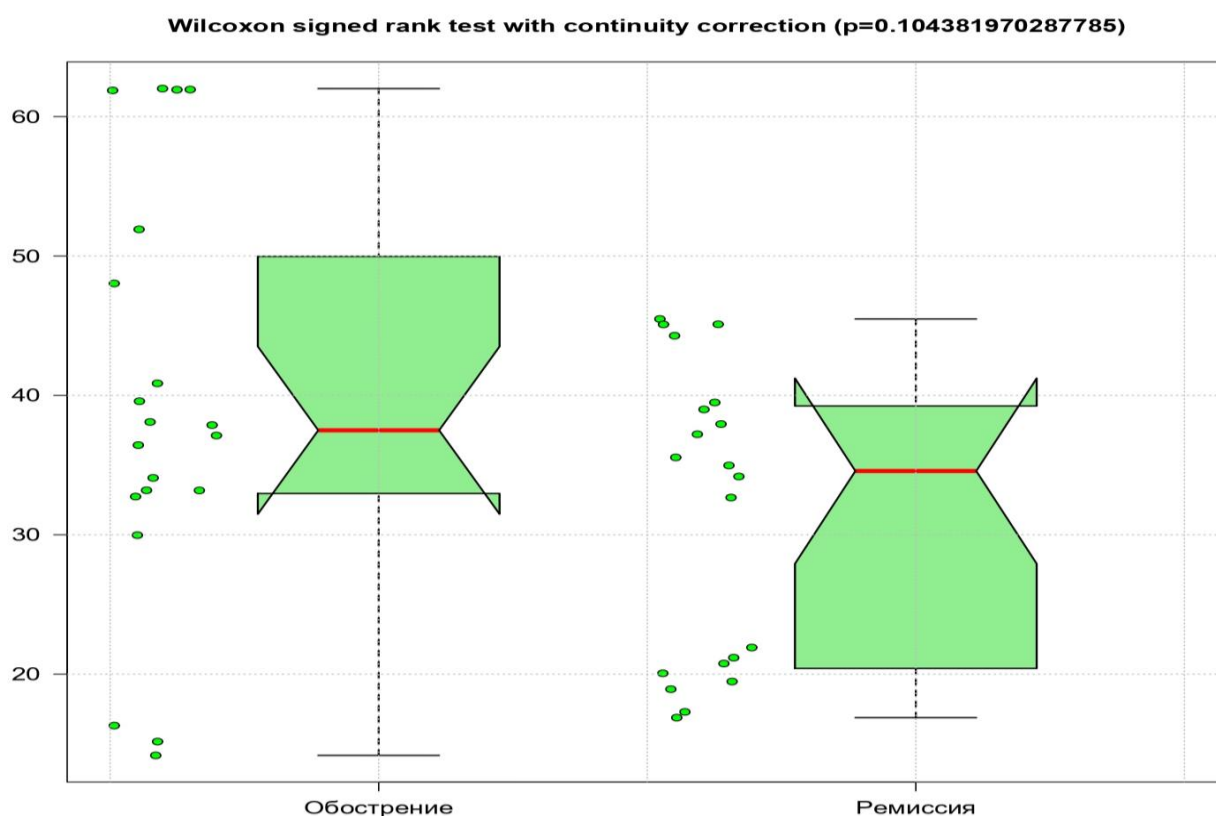


Рисунок 33 – Концентрация аутоантител класса IgG к эластину в сыворотке крови (нг/мл) у взрослых с распространенной формой АтД

В кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», у подростков в контрольной группе концентрация аутоантител класса IgG к эластину составляет 21,12 (18,45; 23,79) нг/мл, у взрослых – 17,87 (16,89; 18,85) нг/мл (Таблица 15). Однако в кожном экссудате как у подростков, так и у взрослых независимо от распространенности процесса выявлено значительное уменьшения уровня аутоантител к эластину. У подростков при ограниченном АтД уровень аутоантител в кожном экссудате составляет 8,5 (7,89; 9,19) нг/мл ($p_1 < 0,001$), что в 2,5 раза

меньше, чем у здоровых добровольцев, однако при распространенном кожном процессе при сравнении с группой контроля показатель уменьшается в 3,2 раза до 6,71 (5,68; 7,74) нг/мл ($p_1 < 0,001$; $p_4 = 0,00018$). У взрослых с ограниченным АД в кожном экссудате уровень аутоантител класса IgG к эластину в 3,5 раза меньше, чем у подростков и в 7,7 раза ниже контрольных данных. Однако при распространенном процессе концентрация аутоантител к эластину у взрослых в кожном экссудате больше в 2 раза при сравнении с ограниченным процессом, но меньше в 3,7 раза показателя в контрольной группе.

При сравнении уровня аутоантител класса IgG к эластину выявлено, что их концентрация больше в сыворотке крови, чем в кожном экссудате как у подростков, так и у взрослых.

Таким образом, у подростков с ограниченным АД количество аутоантител в 4,5 раза больше в сыворотке крови, а при распространенном процессе – в 8,6 раза. У взрослых при ограниченном кожном процессе концентрация аутоантител класса IgG к эластину в 17 раз больше в сыворотке крови, чем в кожном экссудате, а при распространенной форме АД – в 7,9 раза.

3.16. Уровень аутоантител класса IgG к коллагену I типа в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

Фибробластами синтезируется коллаген I типа, повторяя архитектуру образования коллагена III типа и формируя каркас дермы. Коллаген I типа может синтезироваться не только фибробластами, но и эндотелиальными и эпителиальными клетками. Структура коллагена состоит из аминокислотных остатков оксипролина, оксипролина, глицина, которая разрушается ферментативным путем с помощью протеиназ. Волокна своим электрическим потенциалом влияют на заряд мембраны окружающих клеток кожи, формируют пути миграции клеток, могут взаимодействовать с тромбоцитами через рецепторы к нему на поверхности клетки. Проанализирована динамика уровня аутоантител

класса IgG к коллагену I типа как в системном кровотоке, так и в местном процессе при АтД, полученные данные приведены ниже.

Концентрация аутоантител класса IgG к коллагену I типа в сыворотке крови у подростков составляет 28,44 (26,99; 30,18) нг/мл, у взрослых – 27,34 (18,56; 36,12) нг/мл. При ограниченной форме АтД в период обострения у подростков уровень аутоантител равен 29,94 (21,62; 45,32) нг/мл ($p_1=0,1$), у взрослых – 51,55 (43,79; 58,97) нг/мл ($p_1<0,001$; $p_3=0,006$), что в 1,8 раза превышает данные контроля (Таблица 16).

Таблица 16 – Уровень аутоантител класса IgG к коллагену I типа в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с atopическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (нг/мл)	28,44 (26,99; 30,18)	27,34 (18,56; 36,12)
		Экссудат (нг/мл)	27,63 (24,12; 31,14)	26,43 (25,16; 27,7)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (нг/мл)	29,94 (21,62; 45,32) $p_1=0,1$	51,55 (43,79; 58,97) $p_1<0,001$ $p_3=0,006$
		Экссудат (нг/мл)	4,71 (3,97; 5,27) $p_1<0,001$	4,32 (4,22; 4,58) $p_1<0,001$ $p_3=0,22$
	Ремиссия	Сыворотка (нг/мл)	35,48 (33,12; 38,52) $p_1=0,0002$ $p_2=0,9$	61,51 (51,58; 65,35) $p_1<0,001$ $p_2=0,018$ $p_3<0,0001$
Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (нг/мл)	50,83 (44,42; 55,41) $p_1<0,00001$	65,59 (29,05; 75,05) $p_1=0,00002$ $p_3=0,04$

		Экссудат (нг/мл)	4,35 (4,06; 5,01) $p1 < 0,001$ $p4 = 0,36$	4,28 (3,82; 4,92) $p1 < 0,001$ $p3 = 0,41$ $p4 = 0,2$
	Ремиссия	Сыворотка (нг/мл)	62,1 (52,03; 76,05) $p1 < 0,00001$ $p2 = 0,9$	29,44 (22,86; 48,26) $p1 = 0,1$ $p2 = 0,016$ $p3 = 0,52$

Примечание – $p1$ – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; $p2$ – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; $p3$ – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах; $p4$ – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

В ремиссию АтД концентрация аутоантител класса IgG к коллагену I типа увеличивается у подростков и взрослых в 1,2 раза до 35,48 (33,12; 38,52) нг/мл ($p1 = 0,0002$; $p2 = 0,9$) и 61,51 (51,58; 65,35) нг/мл ($p1 < 0,001$; $p2 = 0,018$; $p3 < 0,0001$) соответственно (Рисунок 34) [26].

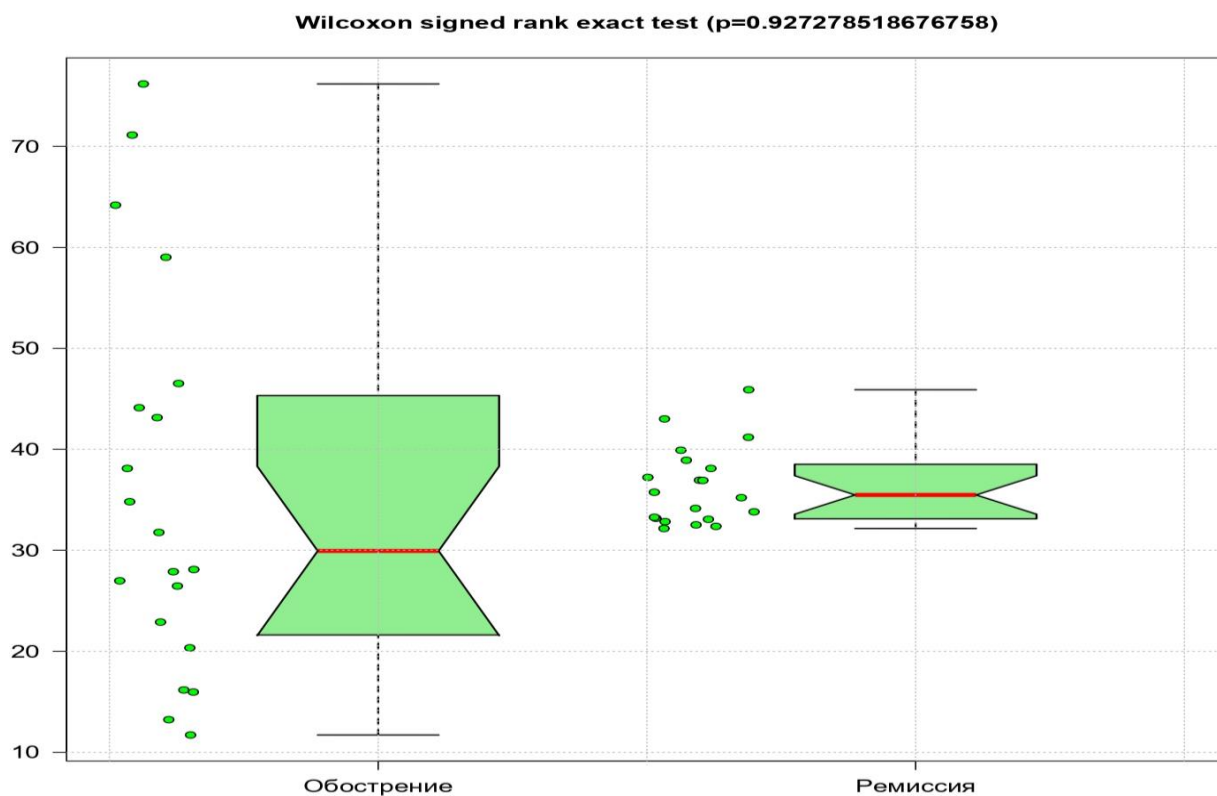


Рисунок 34 – Концентрация аутоантител класса IgG к коллагену I типа в сыворотке крови (нг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

При распространенном кожном процессе в период обострения концентрация аутоантител класса IgG к коллагену I типа в сыворотке крови у подростков составляет 50,83 (44,42; 55,41) нг/мл ($p_1 < 0,00001$), что в 1,8 раза превышает показатель в контрольной группе, у взрослых – 65,59 (29,05; 75,05) нг/мл ($p_1 = 0,00002$; $p_3 = 0,04$), что в 2,9 раза превышает данные здоровых добровольцев (Таблица 16).

В ремиссию АтД у подростков уровень аутоантител класса IgG к коллагену I типа увеличивается на 22% до 62,1 (52,03; 76,05) нг/мл ($p_1 < 0,00001$; $p_2 = 0,9$), у взрослых уменьшается на 55% до 29,44 (22,86; 48,26) нг/мл ($p_1 = 0,1$; $p_2 = 0,016$; $p_3 = 0,52$) в соответствии с рисунком 35.

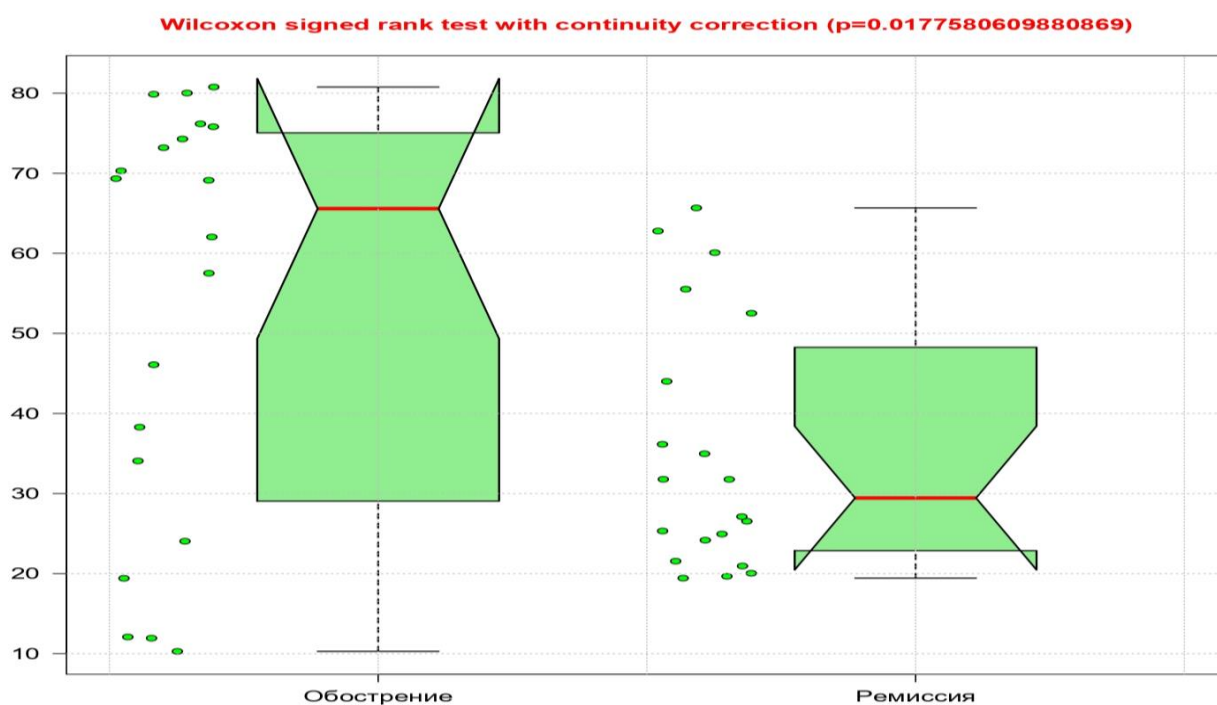


Рисунок 35 – Концентрация аутоантител класса IgG к коллагену I типа в сыворотке крови (нг/мл) у взрослых с распространенной формой АтД

Концентрация аутоантител класса IgG к коллагену I типа в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», у подростков контрольной группы составляет 27,63 (24,12; 31,14) нг/мл, у взрослых – 26,43 (25,16; 27,7) нг/мл (Таблица 16). При ограниченной форме АтД концентрация аутоантител у подростков достоверно уменьшена в 5,8 раза при сравнении с контрольной группой до 4,71 (3,97; 5,27) нг/мл ($p_1 < 0,001$), у взрослых – в 6,1 раза до 4,32 (4,22; 4,58) нг/мл

($p_1 < 0,001$; $p_3 = 0,22$). При распространенном кожном процессе уровень аутоантител класса IgG к коллагену I типа как у подростков, так и у взрослых ниже показателей контроля и данных в группах пациентов с ограниченной формой заболевания. У подростков концентрация аутоантител составляет 4,35 (4,06; 5,01) нг/мл ($p_1 < 0,001$; $p_4 = 0,36$), что меньше показателя здоровых добровольцев в 6,3 раза. У взрослых показатель снижен в 6,1 раза по отношению к контрольным данным до 4,28 (3,82; 4,92) нг/мл ($p_1 < 0,001$; $p_3 = 0,41$; $p_4 = 0,2$).

Таким образом, при сравнении динамики уровня аутоантител класса IgG к коллагену I типа выявлено, что их концентрация как у подростков, так и у взрослых больше в сыворотке крови, чем в кожном экссудате. Так, у подростков с ограниченным АтД количество аутоантител к коллагену I типа в 6,3 раза больше в сыворотке крови, а при распространенном процессе – в 11,6 раз. У взрослых при ограниченном кожном процессе концентрация аутоантител класса IgG к коллагену I типа в 11,9 раза больше в сыворотке крови, чем в кожном экссудате, а при распространенной форме АтД – в 15,3 раза.

3.17. Уровень аутоантител класса IgG к коллагену III типа в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите

По данным современных научных исследований в коже первым образуется коллаген III типа, который синтезируется не только фибробластами, но и эндотелиальными и эпителиальными клетками. Структура коллагена состоит из аминокислотных остатков оксипролина, оксипролина, глицина. В коже коллаген III типа ответственен за эластичность и формирует экстрацеллюлярный матрикс, взаимодействующий с иммунными клетками. При длительном воспалительном процессе коллагеновые волокна замещаются волокнистой соединительной тканью с выраженной инфильтрацией фибробластами. Произведен анализ концентрации аутоантител класса IgG к коллагену III типа в сыворотке крови и кожном экссудате при АтД. Концентрация аутоантител класса IgG к коллагену III типа в сыворотке

крови у подростков в контрольной группе составляет 34,82 (33,85; 36,19) нг/мл, у взрослых – 32,12 (28,79; 35,45) нг/мл (Таблица 17).

Таблица 17 – Уровень аутоантител класса IgG к коллагену III типа в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с atopическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		Сыворотка (нг/мл)	34,82 (33,85; 36,19)	32,12 (28,79; 35,45)
		Экссудат (нг/мл)	38,01 (31,47; 44,6)	44,66 (41,21; 48,11)
Ограниченная форма АтД	Обострение	Сыворотка (нг/мл)	53,59 (44,53; 63,67) <i>p1<0,00001</i>	59,2 (52,2; 62,46) <i>p1<0,000001</i> <i>p3=0,004</i>
		Экссудат (нг/мл)	6,48 (6,05; 7,25) <i>p1<0,001</i>	6,34 (6,73; 6,61) <i>p1<0,001</i> <i>p3=0,2</i>
	Ремиссия	Сыворотка (нг/мл)	39,89 (37,72; 42,61) <i>p1=0,06</i> <i>p2=0,0008</i>	65,47 (56,02; 71,6) <i>p1<0,000001</i> <i>p2=0,1</i> <i>p3=0,21</i>
	Распространенная форма АтД	Обострение	Сыворотка (нг/мл)	70,76 (56,74; 74,26) <i>p1<0,00001</i>
Экссудат (нг/мл)			5,93 (4,89; 6,32) <i>p1<0,001</i> <i>p4=0,00084</i>	7,44 (6,96; 8,05) <i>p1<0,001</i> <i>p3=0,0000001</i> <i>p4=0,002</i>
Ремиссия		Сыворотка (нг/мл)	60,46 (51,79; 72,145) <i>p1<0,00001</i> <i>p2=0,0008</i>	40,86 (34,54; 58,33) <i>p1=0,0097</i> <i>p2=0,07</i> <i>p3<0,00001</i>

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах; p4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате;

При ограниченной форме АтД в период обострения уровень аутоантител класса IgG к коллагену III типа у подростков равен 53,59 (44,53; 63,67) нг/мл ($p_1 < 0,00001$), что в 1,5 раза больше контрольного значения, у взрослых – 59,2 (52,2; 62,46) нг/мл ($p_1 < 0,000001$; $p_3 = 0,004$), что в 1,8 раза превосходит данные здоровых добровольцев (Рисунок 36).

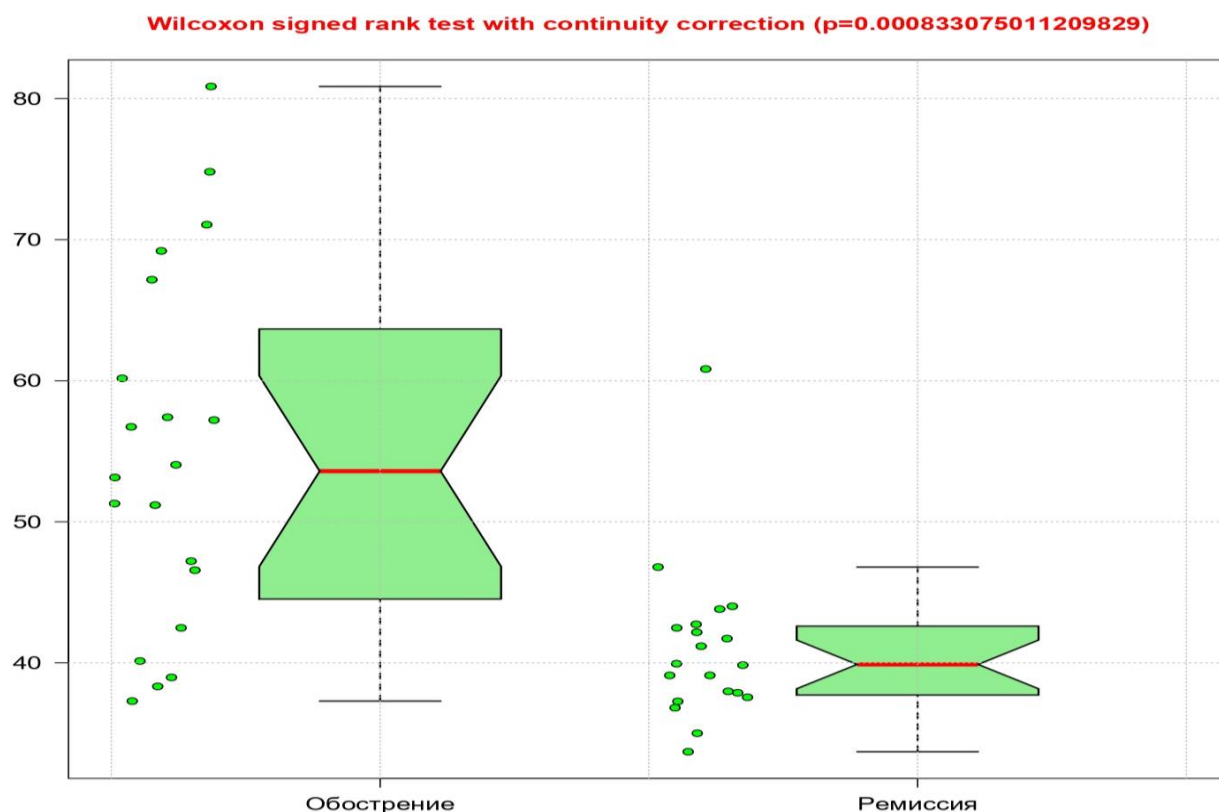


Рисунок 36 – Концентрация аутоантител класса IgG к коллагену III типа в сыворотке крови (нг/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

У подростков в ремиссию концентрация аутоантител класса IgG к коллагену III типа снижается на 25,6% до 39,89 (37,72; 42,61) нг/мл ($p_1 = 0,06$; $p_2 = 0,0008$), оставаясь больше показателя контрольной группы. У взрослых с ограниченным АтД в ремиссию их концентрация увеличивается до 65,47 (56,02; 71,6) нг/мл ($p_1 < 0,000001$; $p_2 = 0,1$; $p_3 = 0,21$), что в 2 раза превышает данные здоровых добровольцев [26].

При распространенной форме АтД в период обострения у подростков в сыворотке крови концентрация аутоантител класса IgG к коллагену III типа составляет 70,76 (56,74; 74,26) нг/мл ($p_1 < 0,00001$), что в 2 раза больше контрольных

данных и в 1,3 раза превосходит показатель при ограниченной форме заболевания. В ремиссию у подростков происходит снижение концентрации аутоантител класса IgG к коллагену III типа на 14,5% до 60,46 (51,79; 72,145) нг/мл ($p_1 < 0,00001$; $p_2 = 0,0008$) (Таблица 17).

У взрослых с распространенным АтД уровень аутоантител класса IgG к коллагену III типа в сыворотке крови равен 58,56 (45,88; 69,1) нг/мл ($p_1 = 0,00001$; $p_3 = 0,001$), что в 1,8 раза больше показателя в контрольной группе и на 0,64 нг/мл меньше, чем при ограниченном кожном процессе. В ремиссию у взрослых концентрация аутоантител снижается до 40,86 (34,54; 58,33) нг/мл ($p_1 = 0,0097$; $p_2 = 0,07$; $p_3 < 0,00001$), что на 27% превышает контрольное значение и на 30% меньше, чем у взрослых с ограниченным кожным процессом в соответствии с рисунком 37.

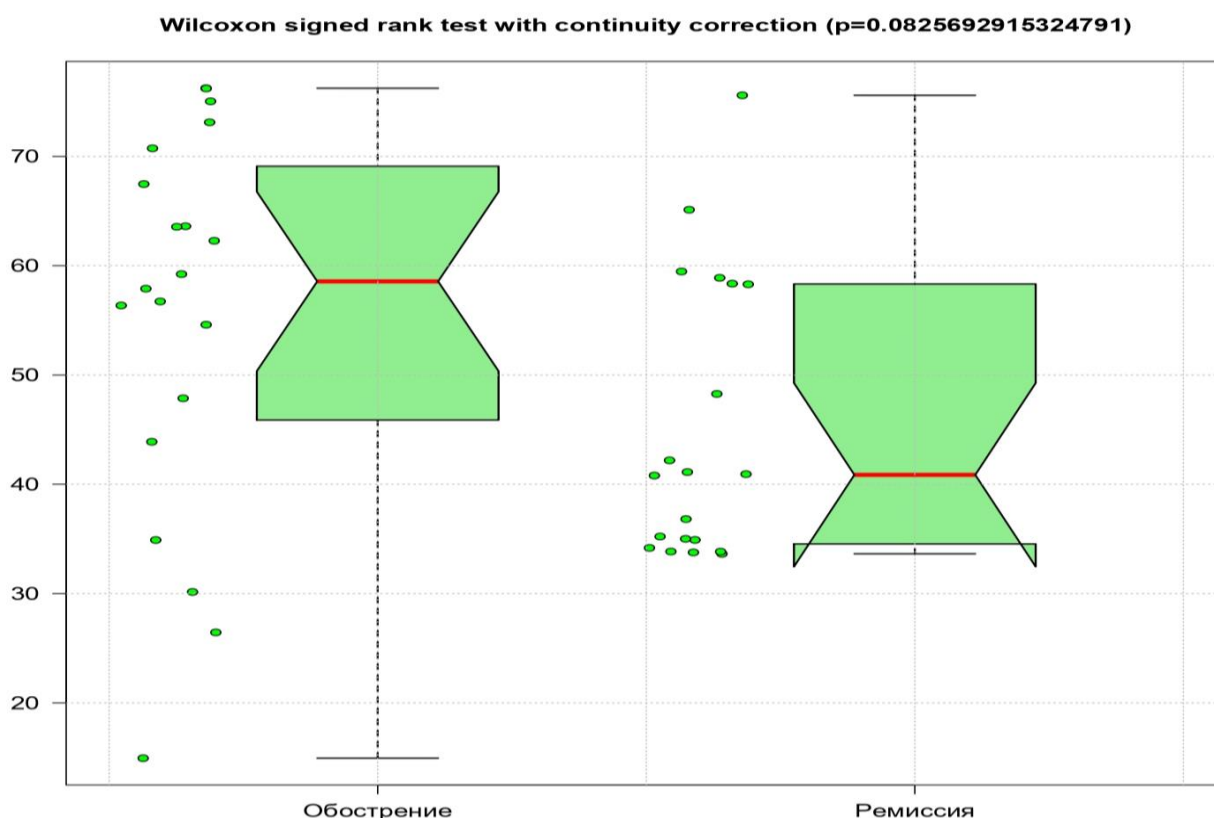


Рисунок 37 – Концентрация аутоантител класса IgG к коллагену III типа (нг/мл) в сыворотке крови у взрослых с распространенной формой АтД

Концентрация аутоантител класса IgG к коллагену III типа в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», у подростков в контрольной группе составляет 38,01 (31,47; 44,6) нг/мл, у взрослых – 44,66 (41,21; 48,11) нг/мл

(Таблица 17). При ограниченном АтД в период обострения у подростков количество аутоантител класса IgG снижается в 5,8 раз до 6,48 (6,05; 7,25) нг/мл ($p1 < 0,001$), у взрослых с аналогичной формой дерматоза уменьшается в 7 раз, составляя 6,34 (6,73; 6,61) нг/мл ($p1 < 0,001$; $p3 = 0,2$). При распространенном кожном процессе у подростков в кожном экссудате уровень аутоантител равен 5,93 (4,89; 6,32) нг/мл ($p1 < 0,001$; $p4 = 0,00084$), что в 6,4 раза меньше контрольного значения и на 8% ниже, чем при ограниченном процессе. У взрослых с распространенным АтД концентрация аутоантител класса IgG к коллагену III типа составляет 7,44 (6,96; 8,05) нг/мл ($p1 < 0,001$; $p3 = 0,0000001$; $p4 = 0,002$), что в 6 раз меньше, чем у здоровых добровольцев и на 17% больше, чем при ограниченном АтД.

Таким образом, при сравнении динамики уровня аутоантител класса IgG к коллагену III типа выявлено, что их концентрация как у подростков, так и у взрослых доминирует в сыворотке крови. Так, у подростков с ограниченным АтД количество аутоантител класса IgG к коллагену III типа больше в сыворотке крови в 8,2 раза, а при распространенном процессе – в 12 раз. У взрослых при ограниченном кожном процессе концентрация аутоантител к коллагену III типа в 9,3 раза больше в сыворотке крови, чем в кожном экссудате, а при распространенной форме АтД – в 7,8 раза.

3.18. Динамика уровня Толл-подобных рецепторов при атопическом дерматите

Эпителиальные клетки после распознавания паттернов микроорганизмов или поврежденных клеток с помощью TLRs активируются для синтеза хемокинов, привлекающих в очаг воспаления иммунокомпетентные клетки – базофилы, эозинофилы, макрофаги, тучные клетки и нейтрофилы. Нарушение функциональной активности TLR2 приводит к изменениям микробиоты кожи с преобладанием условно-патогенной флоры, однако дисфункция TLR4 способствует нарушению иммунной защиты при выработке аутоантител.

Проанализирована динамика уровня TLRs в сыворотке крови при АтД, данные приведены ниже [54, 116, 292].

В контрольной группе у подростков уровень TLR4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) составляет 31,51 (24,32; 37,07) %, у взрослых – 27,08 (13,27; 48,87) % (Таблица 18).

Таблица 18 – Концентрация TLR4_Aktiv (CD14+CD284+HLA DR+) и TLR2_Aktiv (CD14+CD282+HLA DR+) у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Показатель, единицы измерения	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		TLR4_Aktiv (CD14+CD284+HLA DR+), %	31,51 (24,32; 37,07)	27,08 (13,27; 48,87)
		TLR2_Aktiv (CD14+CD282+HLA DR+), %	25,84 (20,34; 30,01)	20,67 (17,04; 22,48)
Ограниченная форма АтД	Обострение	TLR4_Aktiv (CD14+CD284+HLA DR+), %	33,10 (18,92; 34,81) <i>p1=0,051</i>	65,65 (22,56; 66,44) <i>p1 ≤ 0,05</i>
		TLR2_Aktiv (CD14+CD282+HLA DR+), %	43,13 (41,01; 44,71) <i>p1 ≤ 0,001</i>	26,65 (21,66; 27,29) <i>p1 ≤ 0,001</i>
	Ремиссия	TLR4_Aktiv (CD14+CD284+HLA DR+), %	43,11 (42,01; 44,20) <i>p1 ≤ 0,001</i>	48,65 (25,68; 58,82) <i>p1=0,062</i>
		TLR2_Aktiv (CD14+CD282+HLA DR+), %	48,20 (24,36; 72,05) <i>p1 ≤ 0,05</i>	35,32 (17,62; 47,68) <i>p1 ≤ 0,001</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	TLR4_Aktiv (CD14+CD284+HLA DR+), %	59,64 (28,81; 68,76) <i>p1 ≤ 0,05</i> <i>p2 ≤ 0,05</i> <i>p3 ≤ 0,001</i>	29,29 (16,91; 30,98) <i>p3 ≤ 0,001</i>

		TLR2_Aktiv (CD14+CD282+HLA DR+), %	5,21 (2,82; 11,23) $p1 \leq 0,05$ $p3 \leq 0,001$	51,63 (44,93; 52,02) $p1 \leq 0,001$ $p2 \leq 0,05$ $p3 \leq 0,001$
	Ремиссия	TLR4_Aktiv (CD14+CD284+HLA DR+), %	40,22 (30,37; 50,08) $p1 \leq 0,05$ $p2 \leq 0,05$	51,81 (32,07; 60,66) $p1 \leq 0,05$ $p2 \leq 0,001$
		TLR2_Aktiv (CD14+CD282+HLA DR+), %	18,60 (16,03; 21,18) $p1 \leq 0,001$ $p2 \leq 0,001$ $p3 \leq 0,001$	22,38 (14,04; 31,32) $p1 \leq 0,001$ $p2 \leq 0,001$

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах;

При ограниченной форме АтД в период обострения у подростков количество TLR4_Aktiv при сравнении с группой контроля увеличено в 1,1 раза и составляет 33,10 (18,92; 34,81) % ($p1=0,051$), однако у взрослых показатель больше контроля в 2,5 раза – 65,65 (22,56; 66,44) % ($p1 \leq 0,05$) в соответствии с рисунком 38.

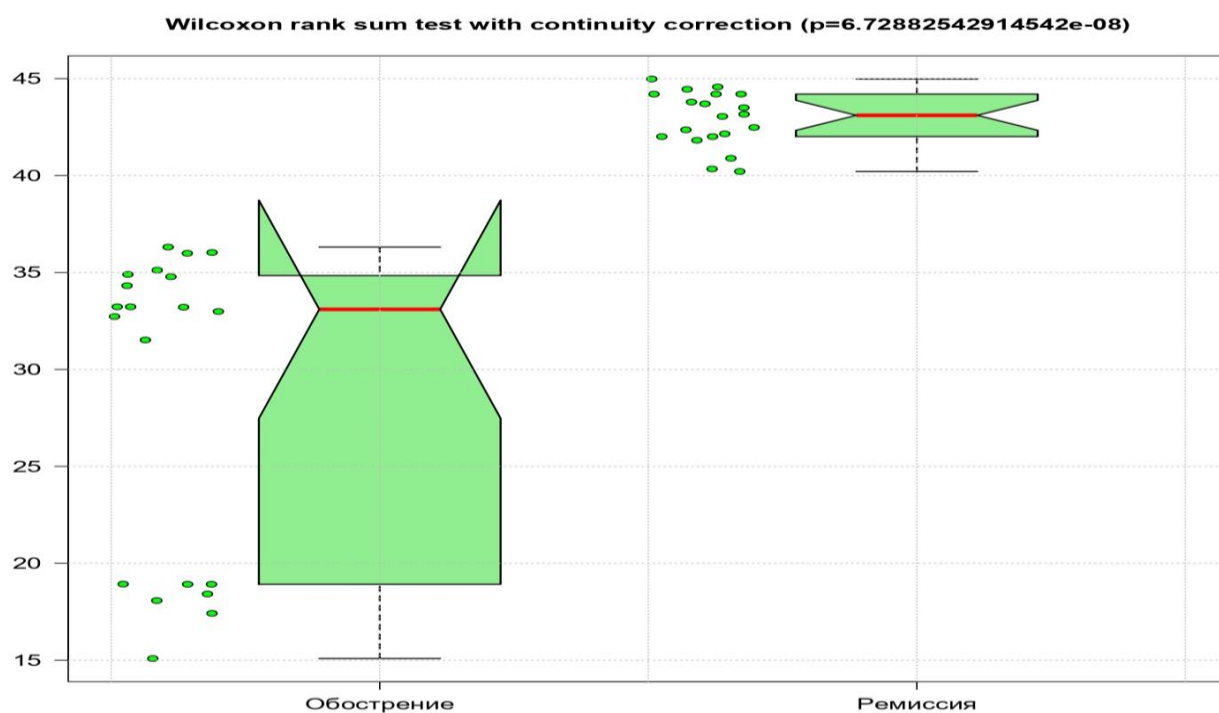


Рисунок 38 – Концентрация TLR4_Aktiv (CD14+CD284+HLA DR+) (%) у подростков с ограниченной формой АтД

В ремиссию АтД концентрация рецепторов (CD14+CD284+HLADR+) у подростков увеличивается до 43,11 (42,01; 44,20) % ($p1 \leq 0,001$), при этом у взрослых уменьшается в 1,3 раза до 48,65 (25,68; 58,82) % ($p1 = 0,062$).

При распространенном кожном процессе в период обострения уровень (CD14+CD284+HLADR+) у подростков составляет 59,64 (28,81; 68,76) % ($p1 \leq 0,05$; $p2 \leq 0,05$; $p3 \leq 0,001$), что в 1,8 раза больше, чем при ограниченном АтД, однако в ремиссию выявлено снижение рецепторов (CD14+CD284+HLADR+) в 1,5 раза до 40,22 (30,37; 50,08) % ($p1 \leq 0,05$; $p2 \leq 0,05$) (Таблица 18).

У взрослых с распространенной формой АтД в период обострения уровень рецепторов (CD14+CD284+HLADR+) равен 29,29 (16,91; 30,98) % ($p3 \leq 0,001$), что в 2 раза превышает показатель в группе подростков с аналогичным кожным процессом, однако при разрешении клинических симптомов у взрослых концентрация рецепторов увеличивается в 1,8 раза до 51,81 (32,07; 60,66) % ($p1 \leq 0,05$; $p2 \leq 0,001$), превышая значение в контрольной группе в 2 раза (Рисунок 39).

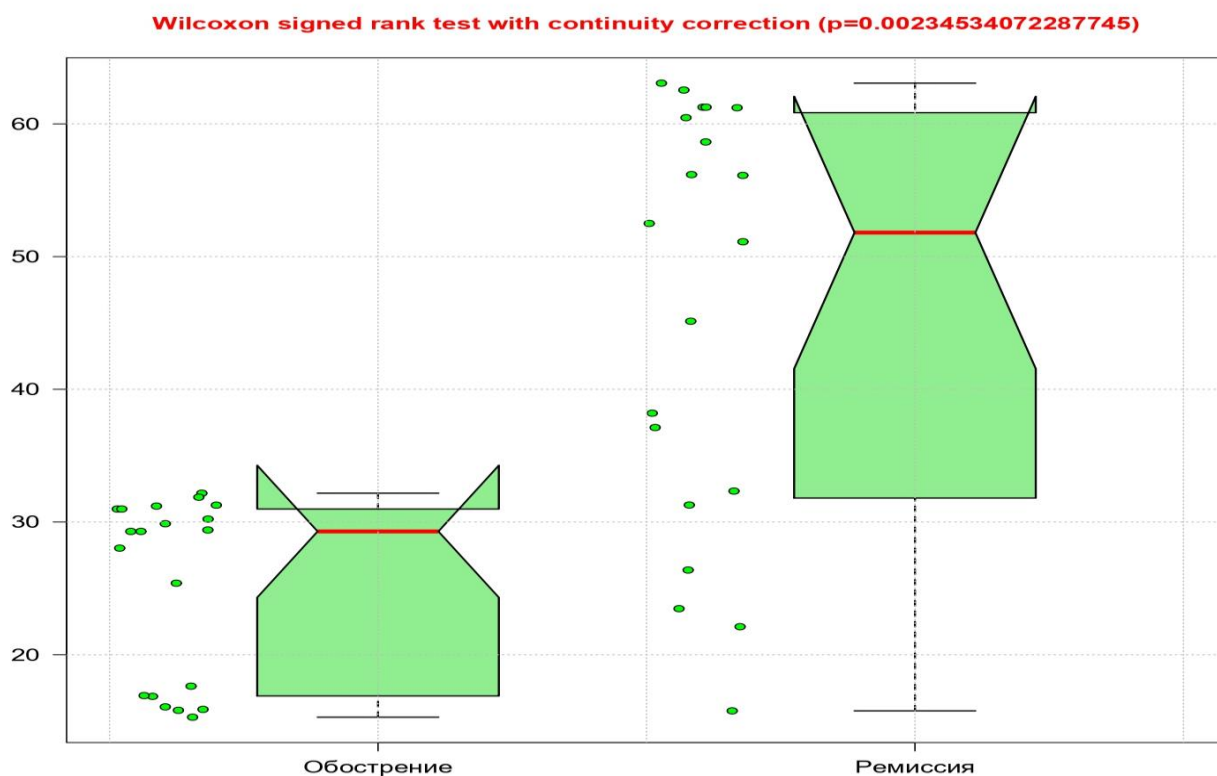


Рисунок 39 – Концентрация TLR4_Aktiv (CD14+CD284+HLA DR+) (%) у взрослых с распространенной формой АтД

Концентрация рецепторов TLR2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) в сыворотке крови у подростков контрольной группы равна 25,84 (20,34; 30,01) %, у взрослых – 20,67 (17,04; 22,48) % (Таблица 18).

При ограниченной форме АтД у подростков в период обострения при сравнении с контролем уровень TLR2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) увеличен в 1,7 раза, составляя 43,13 (41,01;44,71) % ($p1 \leq 0,001$), однако в ремиссию концентрация снижается, достигая 48,20 (24,36;72,05) % ($p1 \leq 0,05$). У взрослых с клиническими проявлениями ограниченного кожного процесса количество TLR2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) составляет 26,65 (21,66; 27,29) % ($p1 \leq 0,001$), а в стадию ремиссии увеличивается в 1,3 раза до 35,32 (17,62; 47,68) % ($p1 \leq 0,001$).

При распространенном кожном процессе у подростков в период обострения дерматоза концентрация рецепторов TLR2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) равна 5,21 (2,82; 11,23) % ($p1 \leq 0,05$; $p3 \leq 0,001$), что меньше контрольного значения в 5 раз, однако при разрешении клинических симптомов АтД уровень рецепторов увеличивается в 3,5 раза до 18,60 (16,03; 21,18) % ($p1 \leq 0,001$; $p2 \leq 0,001$; $p3 \leq 0,001$).

У взрослых с распространенной формой АтД концентрация рецепторов (CD14+CD282+HLADR+) в сыворотке крови в стадию обострения составляет 51,63 (44,93; 52,02) % ($p1 \leq 0,001$; $p2 \leq 0,05$; $p3 \leq 0,001$), однако в ремиссию выявлено их уменьшение в 2,3 раза до 22,38 (14,04; 31,32) % ($p1 \leq 0,001$; $p2 \leq 0,001$) в соответствии с рисунком 40.

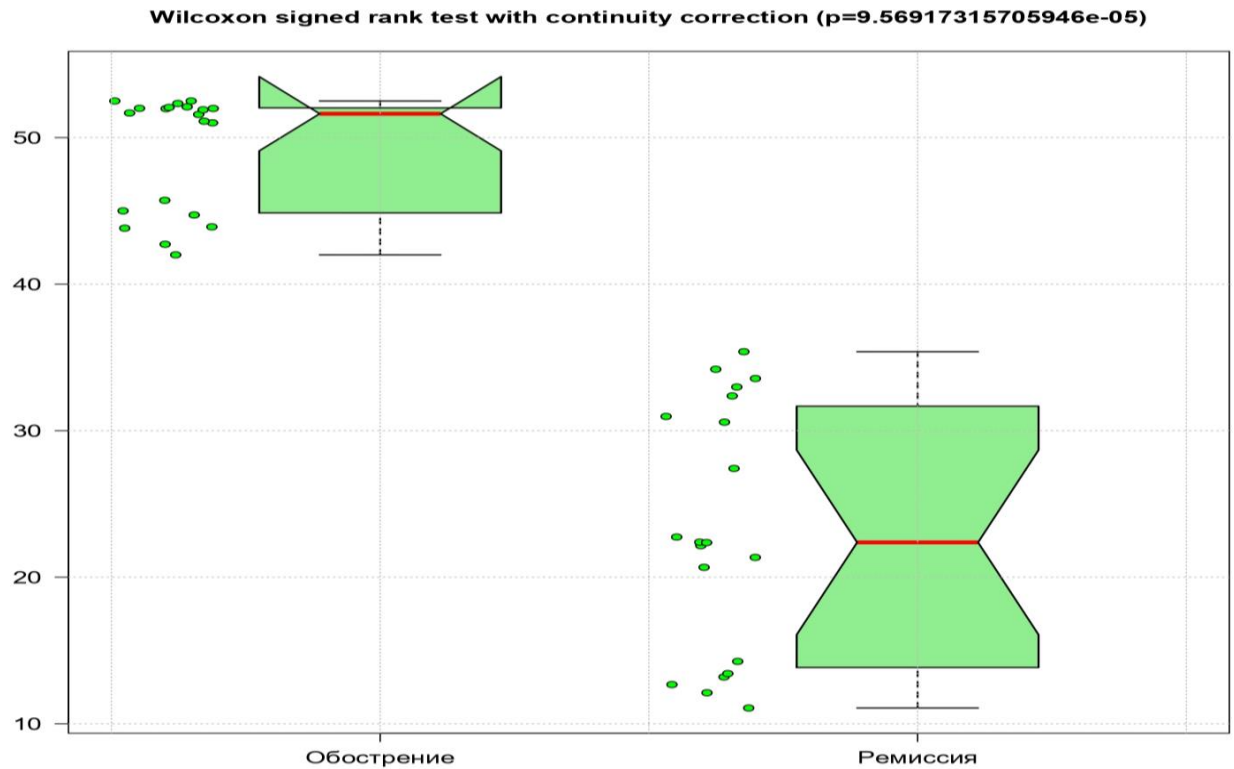


Рисунок 40 – Концентрация TLR2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) (%) у взрослых с распространенной формой АтД

Таким образом, при АтД динамика уровня TLRs зависит от площади поражения кожного покрова и возраста пациентов. Так, при ограниченном процессе их концентрация увеличивается в период обострения, однако при распространенной форме АтД динамика TLR2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) и TLR4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) имеет разнонаправленный характер.

3.19. Динамика уровня α -дефензинов в сыворотке крови при atopическом дерматите

Дефензины участвуют не только в противовирусной и антибактериальной защите, но и оказывают влияние на ангиогенез, синтез цитокинов и воспаление. Проанализирована динамика уровня α -дефензинов в сыворотке крови при АтД, данные представлены ниже.

Концентрация α -дефенинов в сыворотке крови в контрольной группе у подростков составляет 0,79 (0,44; 1,24) мкг/мл, у взрослых – 1,41(0,9; 2,63) мкг/мл (Таблица 19).

Таблица 19 – Динамика уровня α -дефенинов в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Единицы измерения	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		мкг/мл	0,79 (0,44; 1,24)	1,41 (0,9; 2,63)
Ограниченная форма АтД	Обострение	мкг/мл	1,22 (1,18; 1,39) <i>p1=0,0086</i>	1,08 (0,75; 1,62) <i>p1=0,33</i>
	Ремиссия	мкг/мл	0,85 (0,73; 0,93) <i>p1=0,93</i> <i>p2=0,0077</i>	0,32 (0,07; 0,62) <i>p1=0,000069</i> <i>p2=0,000196</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	мкг/мл	0,59 (0,53; 1,08) <i>p1=0,77</i> <i>p3=0,0029</i>	0,98 (0,66; 1,10) <i>p1=0,74</i> <i>p2=0,000438</i> <i>p3=0,000022</i>
	Ремиссия	мкг/мл	1,59 (1,43; 1,93) <i>p1=0,000055</i> <i>p2=0,00098</i> <i>p3=0,000009</i>	2,65 (2,06; 3,72) <i>p1=0,0044</i> <i>p3=0,138</i>

Примечание – p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах;

При ограниченном АтД у подростков в период обострения уровень α -дефенинов равен 1,22 (1,18; 1,39) мкг/мл (*p1=0,0086*), что в 14 раз больше, чем у здоровых добровольцев, однако в ремиссию показатель уменьшается на 30%, составляя 0,85 (0,73; 0,93) мкг/мл (*p1=0,93*; *p2=0,0077*). У взрослых с ограниченным АтД концентрация α -дефенинов относительно контрольного значения меньше в 1,3 раза, составляя 1,08 (0,75; 1,62) мкг/мл (*p1=0,33*), однако в стадию ремиссии

уменьшается на 77% до 0,32 (0,07; 0,62) мкг/мл ($p_1=0,000069$; $p_2=0,000196$) в соответствии с рисунком 41.

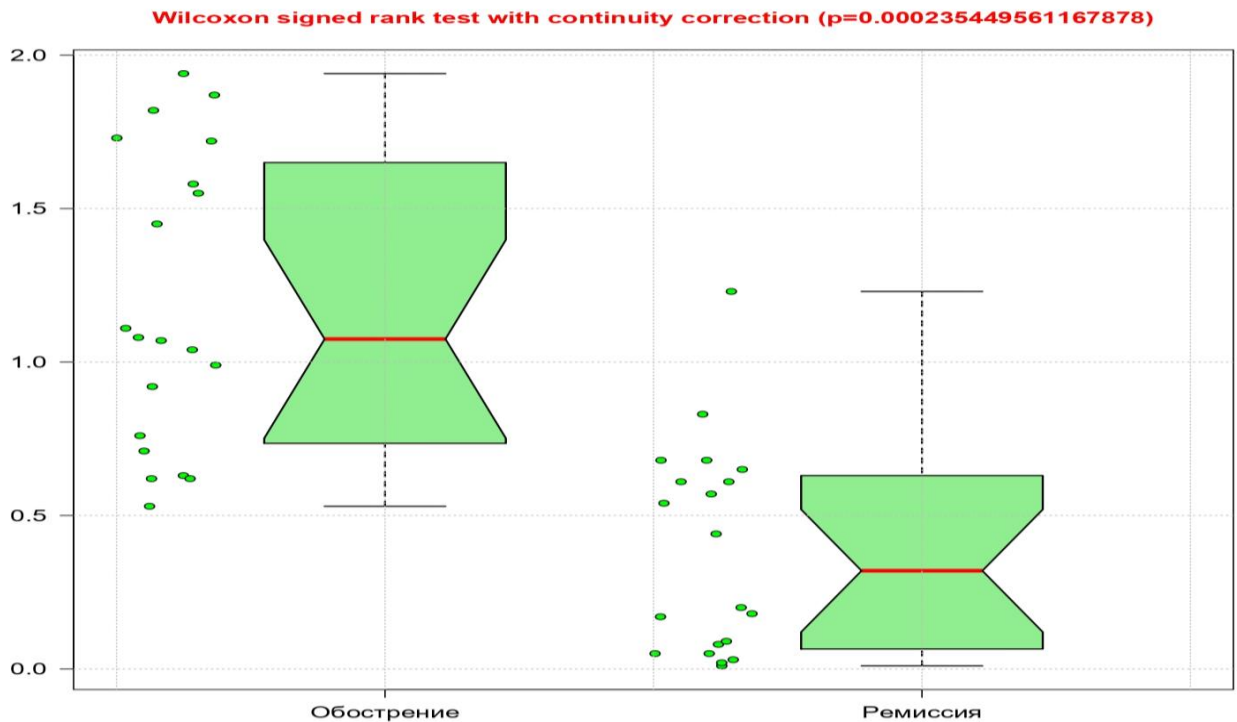


Рисунок 41 – Концентрация α -дефензинов в сыворотке крови (мкг/мл) у взрослых с ограниченной формой АтД

При распространенном кожном процессе у подростков уровень α -дефензинов в сыворотке крови равен 0,59 (0,53; 1,08) мкг/мл ($p_1=0,77$; $p_3=0,0029$), что на 25% меньше, чем в группе здоровых добровольцев и на 52% превышает показатель при ограниченном кожном процессе. В ремиссию у подростков уровень α -дефензинов возрастает в 2,6 раза до 1,59 (1,43; 1,93) мкг/мл ($p_1=0,000055$; $p_2=0,00098$; $p_3=0,000009$), что представлено на рисунке 42 [381].

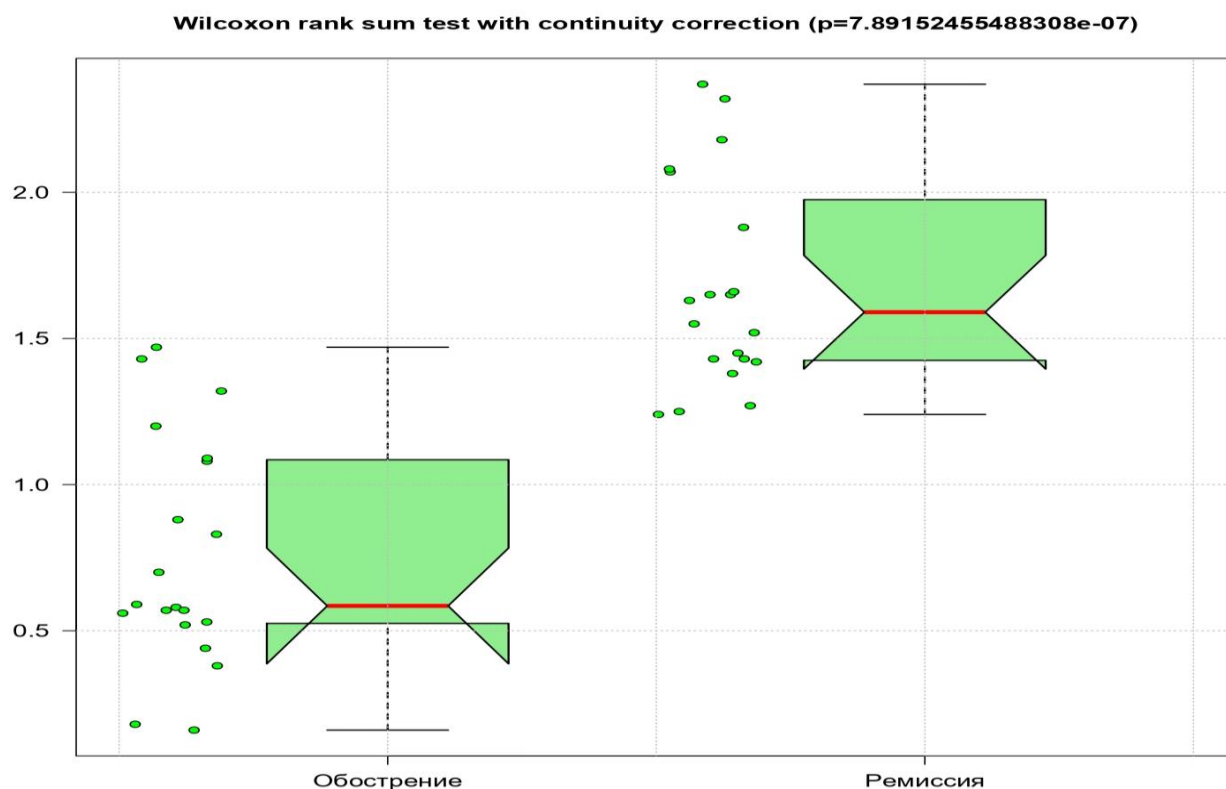


Рисунок 42 – Концентрация α -дефензинов в сыворотке крови (мкг/мл) у подростков с распространенной формой АД

У взрослых с распространенной формой АД в период обострения концентрация α -дефензинов составляет 0,98 (0,66; 1,10) мкг/мл ($p_1=0,74$; $p_2=0,000438$; $p_3=0,000022$), что в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе, однако в ремиссию АД уровень увеличивается в 2,7 раза до 2,65 (2,06; 3,72) мкг/мл ($p_1=0,0044$; $p_3=0,138$), превышая показатель контроля в 1,8 раза.

Таким образом, при ограниченной форме АД концентрация α -дефензинов увеличивается в период появления клинических симптомов заболевания, однако при распространенном кожном процессе – в стадию ремиссии.

3.20. Динамика уровня эндотелина-1 в сыворотке крови при атопическом дерматите

Синтезировать эндотелин-1 могут клетки кожи, гепатоциты, базофилы, астроциты, клетки нервной системы, гладкомышечные клетки сосудов и

эндотелий. Эндотелин-1 в зависимости от концентрации в сыворотке крови может выполнять следующие функции: при низком уровне активирует вазодилатацию, в высоких концентрациях он провоцирует вазоспазм. Изучена динамика эндотелина-1 в сыворотке крови при АтД, данные приведены ниже [58, 60, 61, 117, 382].

Концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови подростков контрольной группы составляет 0,43 (0,26; 0,62) фмоль/мл, у взрослых – 0,47 (0,37; 0,99) фмоль/мл (Таблица 20).

Таблица 20 – Динамика уровня эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АтД	Стадия АтД	Единицы измерения	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа		фмоль/мл	0,43 (0,26; 0,62)	0,47 (0,37; 0,99)
Ограниченная форма АтД	Обострение	фмоль/мл	0,40 (0,33; 0,61) <i>p1=0,63</i>	0,43 (0,40; 0,48) <i>p1=0,08</i>
	Ремиссия	фмоль/мл	0,46 (0,24; 0,54) <i>p1=0,022</i> <i>p2=0,59</i>	0,36 (0,29; 0,46) <i>p1=0,73</i> <i>p2=0,86</i>
Распространенная форма АтД	Обострение	фмоль/мл	0,93 (0,53; 1,58) <i>p1=0,95</i> <i>p3=0,044</i>	0,67 (0,56; 1,61) <i>p1=0,47</i> <i>p3=0,0017</i>
	Ремиссия	фмоль/мл	0,39 (0,31; 0,45) <i>p1=0,39</i> <i>p2=0,00098</i> <i>p3=0,35</i>	0,34 (0,27; 0,48) <i>p1=0,074</i> <i>p2=0,000438</i> <i>p3=0,103</i>

Примечание – *p1* – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; *p2* – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; *p3* – статистически значимая разница между стадиями АтД в разных возрастных группах;

В стадию обострения при ограниченной форме АтД у подростков уровень эндотелина-1 равен 0,40 (0,33; 0,61) фмоль/мл (*p1=0,63*), что на 7% больше, чем в контрольной группе, однако в ремиссию показатель возрастает на 15%, составляя 0,46 (0,24; 0,54) фмоль/мл (*p1=0,022*; *p2=0,59*) в соответствии с рисунком 43.



Рисунок 43 – Концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови (фмоль/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

У взрослых с ограниченным кожным процессом концентрация равна 0,43 (0,40; 0,48) фмоль/мл ($p_1=0,08$), что меньше, чем в контрольной группе на 8,5%. В ремиссию АтД выявлено снижение концентрации на 16,5% до 0,36 (0,29; 0,46) фмоль/мл ($p_1=0,73$; $p_2=0,86$).

При распространенном кожном процессе у подростков в стадию обострения концентрация эндотелина-1 составляет 0,93 (0,53; 1,58) фмоль/мл ($p_1=0,95$; $p_3=0,044$), что в 2,1 раза превышает показатель в контрольной группе и в 2,3 раза больше, чем при ограниченном кожном процессе (Таблица 20).

У взрослых в период обострения распространенной формы АтД уровень равен 0,67 (0,56; 1,61) фмоль/мл ($p_1=0,47$; $p_3=0,0017$), что на 42% превышает показатель в контрольной группе и на 55,8% больше, чем при ограниченном кожном процессе. Однако в ремиссию АтД концентрация у взрослых уменьшается

в 1,9 раза до 0,34 (0,27; 0,48) фмоль/мл ($p_1=0,074$; $p_2=0,000438$; $p_3=0,103$), что представлено на рисунке 44.

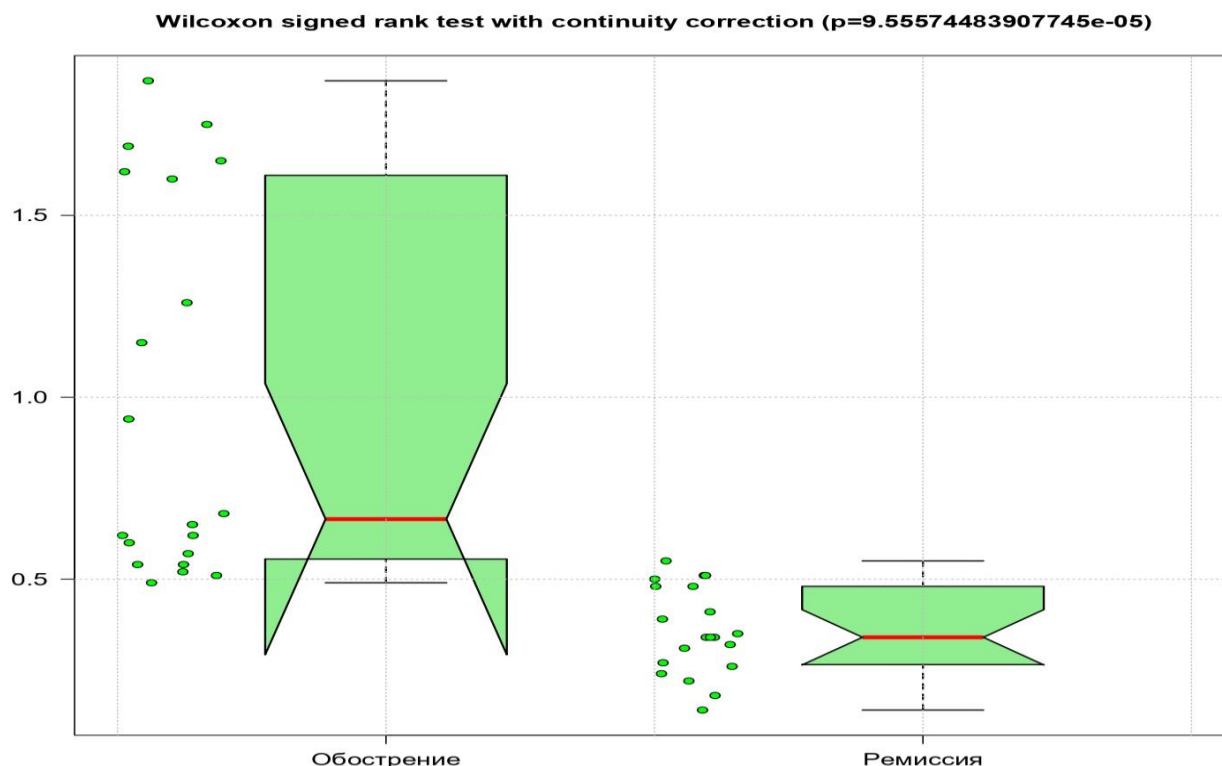


Рисунок 44 – Концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови (фмоль/мл) у взрослых с распространенной формой АтД

Таким образом, при АтД концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови увеличивается при появлении клинических симптомов заболевания и снижается во время их регрессии.

3.21. Экспрессия внеклеточных нейтрофильных ловушек при атопическом дерматите

Формирование и выделение внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ) является итогом трансформации нейтрофила и его реорганизации, с последующим запуском процессов апоптоза. При АтД возможными активирующими факторами для формирования ВНЛ могут служить условно-патогенная микрофлора на поверхности кожи, вирусы, образованные аутоантигены при повреждении или

гибели кератиноцитов. Проанализирована экспрессия ВНЛ при АтД, данные представлены ниже [52, 47, 51, 118].

В мазке-отпечатке с поверхности патологического кожного очага у пациентов с ограниченной и распространенной формами АтД определяли нейтрофилы с сегментированным ядром, нейтрофилы с недифференцированным ядром и внеклеточные нейтрофильные ловушки (Таблица 21).

Таблица 21 – Уровень экспрессии внеклеточных нейтрофильных ловушек в мазке-отпечатке *in situ* у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Исследуемый показатель, единицы измерения	Ограниченная форма АтД, стадия обострения		Распространенная форма АтД, стадия обострения	
	Подростки	Взрослые	Подростки	Взрослые
Нейтрофилы с сегментированным ядром, %	21 (19; 24)	24 (21; 28,5) <i>p2=0,004</i>	30 (26,5; 33,5) <i>p1≤0,0001</i>	27 (24,5; 29,5) <i>p1=0,051</i> <i>p2=0,037</i>
Нейтрофилы с недифференцированным ядром, %	17,5 (16; 20)	18 (15,5; 20) <i>p2=0,66</i>	22,5 (20,5; 24,5) <i>p1=0,0000005</i>	19 (16,5; 21,5) <i>p1=0,11</i> <i>p2=0,002</i>
Внеклеточные нейтрофильные ловушки, %	7,5 (5; 10,5)	6,5 (3,5; 9,5) <i>p2=0,31</i>	12 (10; 15) <i>p1=0,000054</i>	10 (7; 12) <i>p1=0,006</i> <i>p2=0,01</i>

Примечание – *p1* – статистически значимая разница между формами заболевания в одной возрастной группе; *p2* – статистически значимая разница между формами заболевания в разных возрастных группах;

При ограниченной форме АтД у подростков количество нейтрофилов с сегментированным ядром составляет 21 (19; 24) %, при распространенном кожном процессе на 43% больше (*p1*≤0,0001). У взрослых с ограниченным АтД их уровень равен 24 (21; 28,5) % (*p2*=0,004), при распространенном АтД – 27 (24,5; 29,5) % (*p1*=0,051; *p2*=0,037).

Наибольшее количество нейтрофилов с недифференцированным ядром выявлено у подростков с распространенной формой АтД – 22,5 (20,5; 24,5) %

($p_1=0,0000005$), при ограниченном процессе их количество меньше в 1,3 раза. У взрослых с ограниченным процессом количество нейтрофилов с недифференцированным ядром составляет 18 (15,5; 20) % ($p_2=0,66$), при распространенном АтД – увеличено на 5,5%.

Количество внеклеточных нейтрофильных ловушек доминирует при распространенном процессе, составляя у подростков 12 (10; 15) % ($p_1=0,000054$), у взрослых – 10 (7; 12) % ($p_1=0,006$; $p_2=0,01$). Выявленные внеклеточные нейтрофильные ловушки представлены на рисунке 45.

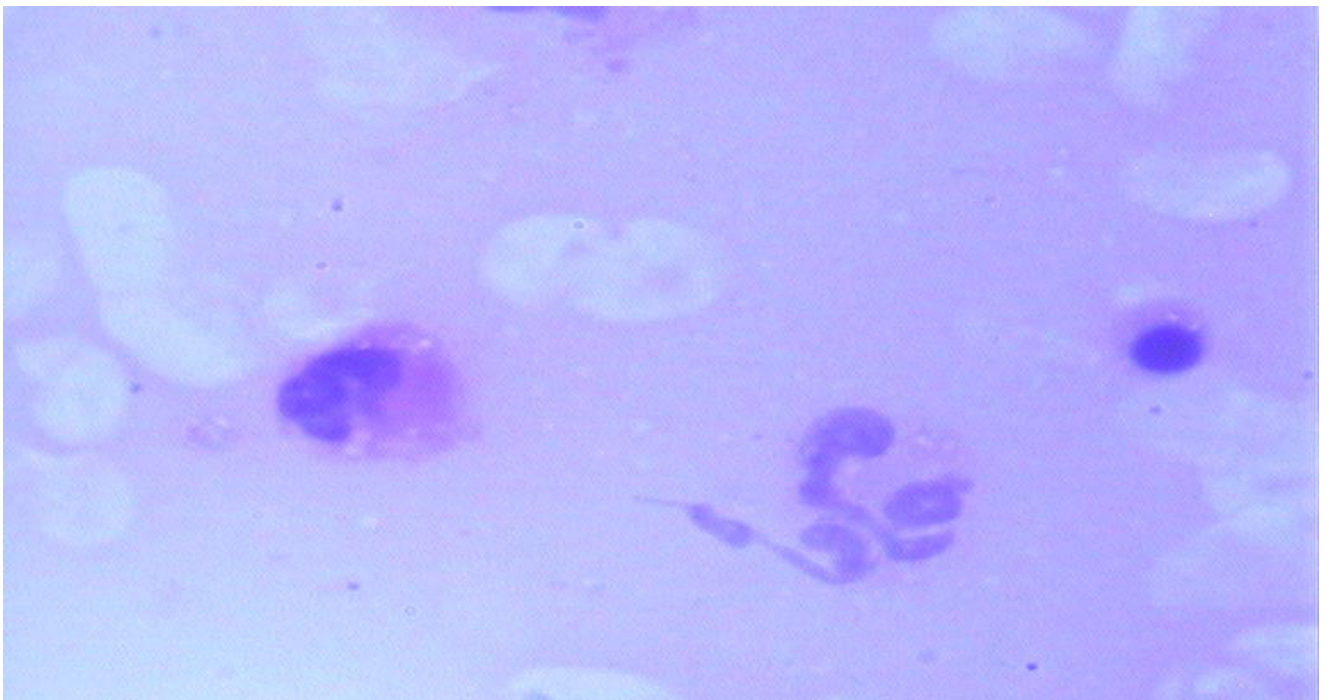


Рисунок 45 – Микрофотография нейтрофила и внеклеточной нейтрофильной ловушки. Окраска - реакция Фельгена с применением реактива Шиффа; увеличение X200.

Таким образом, при АтД экспрессия ВНЛ и количество нейтрофилов как с сегментированным ядром, так и с недифференцированным ядром увеличиваются при распространенной форме заболевания.

ГЛАВА 4. ФЕНОТИПЫ ЛИМФОЦИТОВ И ИХ КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ В КОЖНОМ ЭКССУДАТЕ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

В научных публикациях информации о фенотипе клеток в кожном экссудате у пациентов с АтД нет. В литературных источниках представлены данные о фенотипировании клеток в сыворотке крови при АтД, транслирующие процессы активации Т-хелперов первого, второго, семнадцатого и двадцать второго типов [31]. Однако абсолютно нет данных об участии Т-киллеров, НК-клеток в патогенезе атопического дерматита, так как по современным представлениям считается, что в основе патогенеза АтД лежит реактивный тип аллергических реакций.

4.1 Фенотипы лимфоцитов в кожном экссудате при атопическом дерматите

В кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом, независимо от возраста и распространенности кожного процесса, выявлены следующие фенотипы лимфоцитов: Т-лимфоциты (CD3+CD19-), В-лимфоциты (CD3-CD19+), Т-хелперы (CD3+CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), Т-НК-киллеры (CD3+CD16+CD56+), естественные киллеры (НК) (CD3-CD16+CD56+), НК-киллеры позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+), активированные Т-лимфоциты (CD3+CD19-HLA DR+). Однако в экссудате практически здоровых добровольцев, полученном методом «кожного окна», никаких популяций лимфоцитов выявлено не было, определялись только нейтрофилы. Таким образом, сравнение динамики изучаемых показателей проводилось между группами больных атопическим дерматитом (Таблица 22) [46, 64].

Таблица 22 – Фенотипы лимфоцитов в кожном эксудате у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Исследуемый показатель / единицы измерения		Ограниченная форма АтД, стадия обострения		Распространенная форма АтД, стадия обострения	
		Подростки	Взрослые	Подростки	Взрослые
Лимфоциты	%	1,59 (1,48; 1,69)	1,38 (1,16; 1,53) <i>p2=0,001</i>	1,55 (1,23; 1,70) <i>p1=0,1</i>	1,42 (1,28; 1,60) <i>p1=0,2</i> <i>p2=0,3</i>
	кЛ/ мКЛ	149,00 (129,75; 157,75)	173,00 (159,5; 185,5) <i>p2≤0,0001</i>	169,00 (149,5;182,75) <i>p1=0,002</i>	168,00 (140,25; 182,75) <i>p1=0,2</i> <i>p2=0,7</i>
Т-лимфоциты (CD3+CD19-)	%	70,89 (68,93; 73,08)	65,62 (62,73; 68,78) <i>p2=0,002</i>	68,82 (64,37; 74,90) <i>p1=0,2</i>	64,17 (48,71; 70,74) <i>p1=0,9</i> <i>p2=0,038</i>
	кЛ/ мКЛ	109,5 (96,25; 113,75)	114,00 (93,25; 128,5) <i>p2=0,07</i>	125,00 (110,5;135,75) <i>p1≤0,0001</i>	122,5 (116,00; 132,50) <i>p1=0,05</i> <i>p2=0,9</i>
В-лимфоциты (CD3-CD19+)	%	2,89 (2,15; 3,23)	2,99 (2,74; 3,54) <i>p2=0,3</i>	2,61 (1,865; 3,17) <i>p1=0,2</i>	2,85 (2,01; 3,42) <i>p1=0,16</i> <i>p2=0,59</i>
	кЛ/ мКЛ	4,00 (3,00; 4,00)	5,00 (4,00; 6,00) <i>p2=0,1</i>	4,00 (3,00; 6,75) <i>p1=0,06</i>	4,00 (2,25; 5,75) <i>p1=0,1</i> <i>p2=0,3</i>
Т-хелперы (CD3+CD4+)	%	46,76 (40,70; 50,66)	41,52 (39,57; 44,16) <i>p2=0,7</i>	46,13 (35,04; 56,46) <i>p1=0,06</i>	39,59 (30,68; 49,08) <i>p1=0,09</i> <i>p2=0,1</i>
	кЛ/ мКЛ	42,50 (39,25; 57,50)	79,5 (69,25; 86,75) <i>p2=0,001</i>	78,50 (56,00; 101,00) <i>p1=0,001</i>	55,5 (34,50; 74,00) <i>p1=0,002</i> <i>p2=0,002</i>
Цитотоксическ. Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	%	47,45 (33,37; 51,05)	29,10 (22,33; 31,62) <i>p2≤0,0001</i>	37,05 (24,61; 49,09) <i>p1=0,1</i>	29,42 (23,39; 37,91) <i>p1=0,2</i> <i>p2=0,2</i>
	кЛ/ мКЛ	67,50 (42,50; 73,00)	48,00 (44,25; 60,50) <i>p2=0,05</i>	60,00 (52,50; 77,75) <i>p1=0,9</i>	39,50 (29,50; 47,00) <i>p1=0,1</i> <i>p2=0,001</i>

Продолжение таблицы 22

Т-НК-киллеры (CD3+CD16+CD56+)	%	4,80 (4,21; 5,95)	8,56 (5,68; 11,25) $p2 \leq 0,0001$	9,92 (6,94; 13,95) $p1 \leq 0,0001$	6,25 (4,94; 7,26) $p1 = 0,031$ $p2 = 0,003$
	кЛ/ мКЛ	7,00 (5,25; 8,75)	18,00 (10,25; 20,75) $p2 \leq 0,0001$	23,00 (11,75; 29,75) $p1 \leq 0,0001$	10,50 (8,25; 13,00) $p1 = 0,08$ $p2 = 0,006$
Естественные киллеры (NK) (CD3- CD16+CD56+)	%	28,23 (25,52; 30,37)	31,65 (27,04; 35,93) $p2 = 0,05$	36,61 (28,25; 45,43) $p1 = 0,003$	42,23 (27,04; 50,11) $p1 = 0,1$ $p2 = 0,5$
	кЛ/ мКЛ	38,50 (36,25; 41,00)	50,50 (47,25; 54,00) $p2 \leq 0,0001$	52,5 (47,25; 55,75) $p1 \leq 0,0001$	51,00 (39,25; 60,25) $p1 = 0,9$ $p2 = 0,4$
НК-киллеры позитивные по CD8 (CD3- CD16+CD56+CD8+)	%	70,78 (55,42; 81,04)	59,94 (50,89; 64,19) $p2 = 0,1$	48,97 (41,62; 70,98) $p1 = 0,009$	44,12 (39,33; 50,09) $p1 = 0,002$ $p2 = 0,036$
	кЛ/ мКЛ	22,50 (18,25; 26,00)	29,50 (25,25; 33,75) $p2 = 0,002$	38,00 (23,5; 42,75) $p1 \leq 0,0001$	21,50 (15,25; 25,75) $p1 \leq 0,0001$ $p2 \leq 0,0001$
Активированные Т-лимфоциты (CD3+CD19- HLA DR+)	%	48,95 (44,04; 53,94)	19,54 (17,17; 21,47) $p2 \leq 0,0001$	20,95 (16,68; 23,94) $p1 \leq 0,0001$	20,53 (16,86; 28,02) $p1 = 0,2$ $p2 = 0,7$
	кЛ/ мКЛ	72,50 (59,25; 80,75)	37,00 (27,50; 40,75) $p2 = 0,001$	30,5 (25,25; 38,5) $p1 \leq 0,0001$	28,50 (23,25; 32,75) $p1 = 0,07$ $p2 = 0,3$

Примечание – $p1$ – статистически значимая разница между формами заболевания в одной возрастной группе; $p2$ – статистически значимая разница между формами заболевания в разных возрастных группах;

При ограниченном АД в кожном экссудате подростков относительное количество лимфоцитов составляет 1,59 (1,48; 1,69) %, у взрослых – 1,38 (1,16; 1,53) % ($p2 = 0,001$), при распространенном процессе в подростковом возрасте их уровень незначительно снижается до 1,55 (1,23; 1,70) % ($p = 0,1$), однако у взрослых возрастает до 1,42 (1,28; 1,60) % ($p1 = 0,2$; $p3 = 0,3$) в соответствии с рисунком 46.

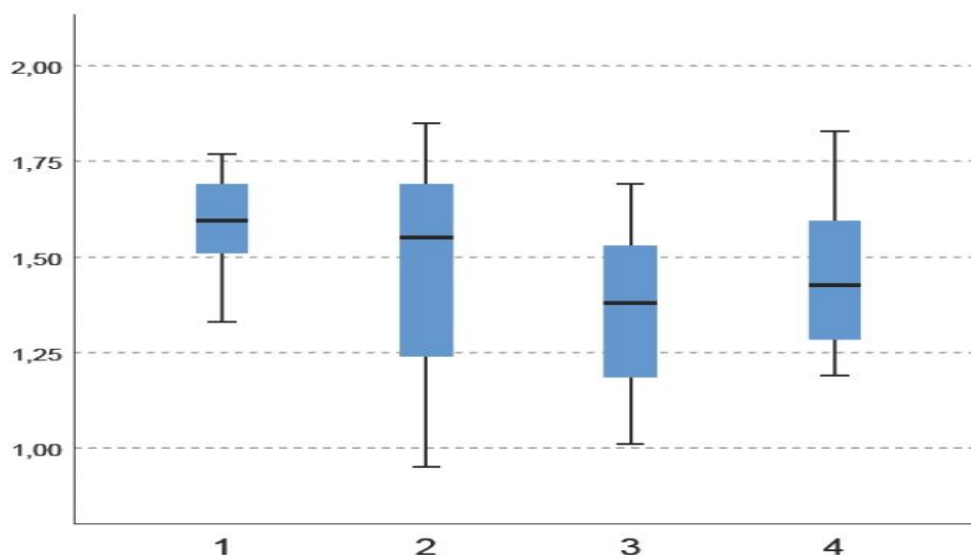


Рисунок 46 – Относительное количество лимфоцитов (%) в кожном экссудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

В абсолютных значениях количество лимфоцитов в кожном экссудате у взрослых больше, чем у подростков на 14%, составляя 173 (159,5; 185,5) клеток/мкл ($p_2 \leq 0,0001$). При распространенном процессе количество лимфоцитов в кожном экссудате как у подростков, так и у взрослых практически одинаково, составляя 169 (149,5; 182,75) клеток/мкл ($p_1 = 0,002$) и 168,00 (140,25; 182,75) клеток/мкл соответственно (Рисунок 47).

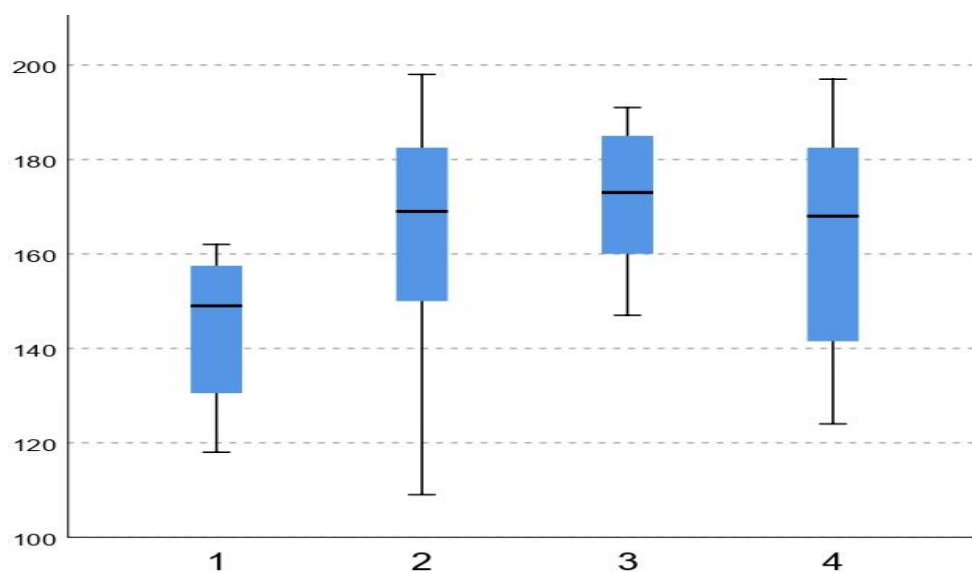


Рисунок 47 – Абсолютное количество лимфоцитов (клеток/мкл) в кожном экссудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

У подростков с ограниченной формой АтД относительное количество Т-лимфоцитов (CD3+CD19-) в кожном эксудате составляет 70,89 (68,93; 73,08) %, у взрослых с аналогичной формой дерматоза количество клеток на 7,5% меньше – 65,62 (62,73; 68,78) % ($p=0,002$). При распространенном кожном процессе количество Т-лимфоцитов меньше, чем при ограниченном АтД с доминированием пула клеток в подростковом возрасте (Рисунок 48).

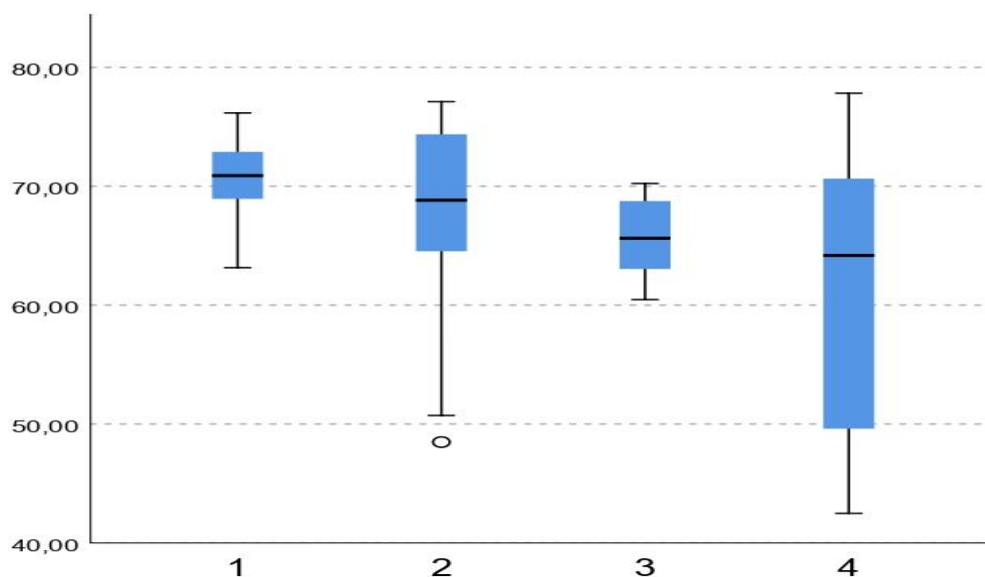


Рисунок 48 – Относительное количество Т-лимфоцитов (CD3+CD19-) (%) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Абсолютное значение Т-лимфоцитов в кожном эксудате у подростков с ограниченной формой АтД составляет 109,5 (96,25; 113,75) клеток/мкл, у взрослых – 114,00 (93,25; 128,5) клеток/мкл ($p=0,07$). При распространенной форме дерматоза количество клеток увеличивается у подростков на 12,5% до 125,00 (110,5; 135,75) клеток/мкл ($p_1 \leq 0,0001$), у взрослых на 7% до 122,5 (116,00; 132,50) клеток/мкл ($p_1=0,05$; $p_2=0,9$) в соответствии с рисунком 49.

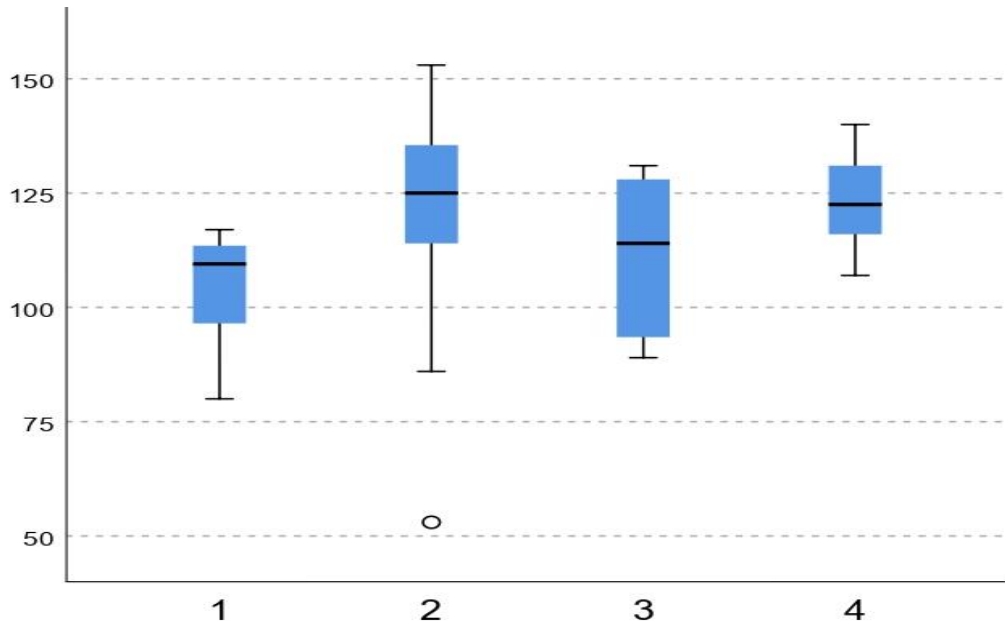


Рисунок 49 – Абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3+CD19-) (клеток/мкл) в кожном экссудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Относительное количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19- HLA DR+) в кожном экссудате у подростков с ограниченным АтД составляет 48,95 (44,04; 53,94) %, при распространенном кожном процессе на 57% меньше – 20,95 (16,68; 23,94) % ($p_1 \leq 0,0001$). У взрослых с ограниченным АтД количество активированных Т-лимфоцитов меньше, чем у подростков с аналогичной формой дерматоза на 60%, составляя 19,54 (17,17; 21,47) % ($p_2 \leq 0,0001$), однако при распространенном АтД показатель равен 20,53 (16,86; 28,02) % ($p_1=0,2$; $p_2=0,7$), что представлено на рисунке 50.

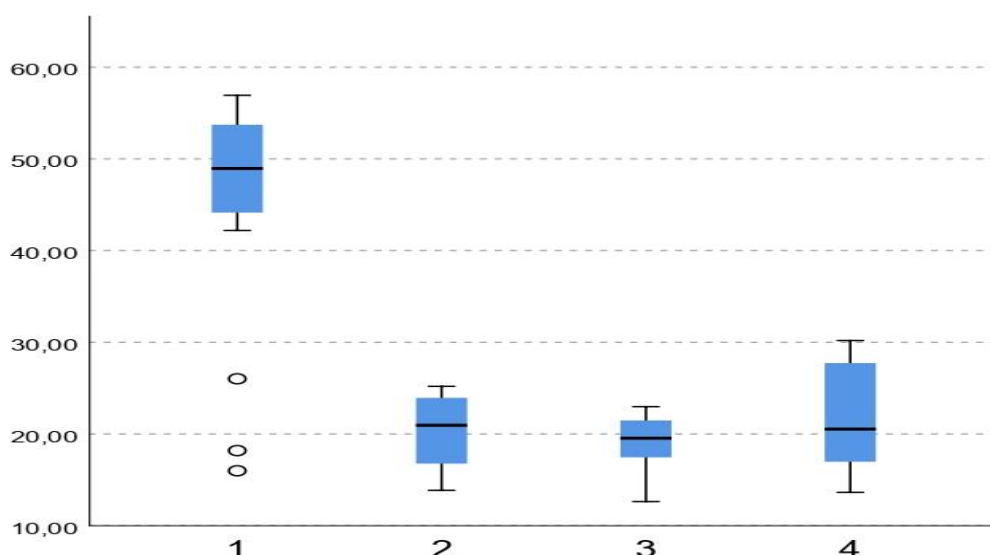


Рисунок 50 – Относительное количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+) (%) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Абсолютное количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+) в кожном эксудате у подростков с ограниченным АтД составляет 72,50 (59,25; 80,75) клеток/мкл, однако при распространенном кожном процессе меньше в 2,4 раза – 30,5 (25,25; 38,5) клеток/мкл ($p1 \leq 0,0001$). У взрослых с ограниченным кожным процессом количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+) в кожном эксудате меньше в 2 раза, чем у подростков с аналогичной формой дерматоза, составляя 37,00 (27,50; 40,75) клеток/мкл ($p2=0,001$). При распространенном АтД у взрослых показатель равен 28,50 (23,25; 32,75) клеток/мкл ($p1=0,07$; $p2=0,3$) в соответствии с рисунком 51.

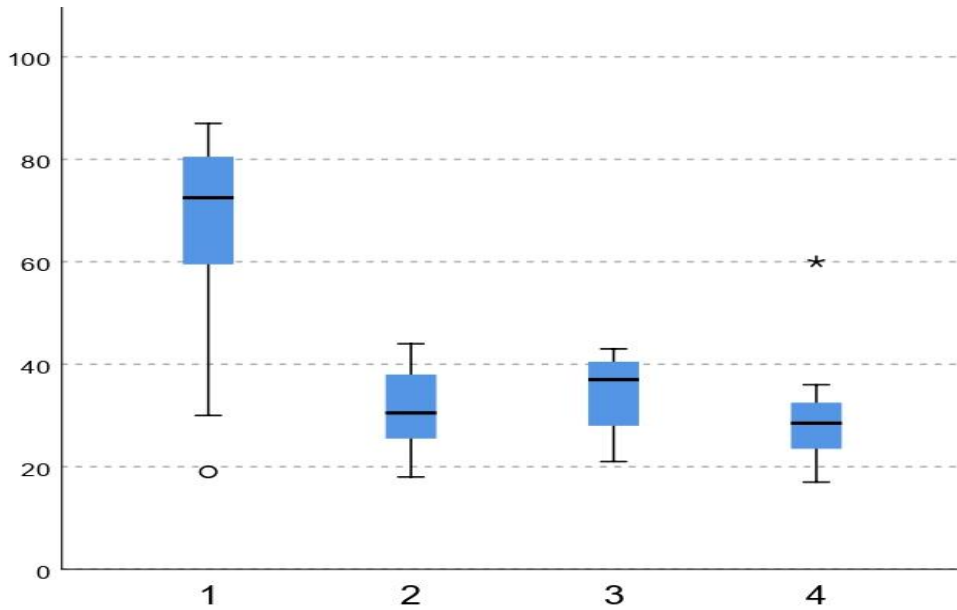


Рисунок 51 – Абсолютное количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+) (клетки/мкл) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Достоверных значений при статистическом анализе количества В-лимфоцитов (CD3-CD19+) в кожном эксудате не получено. Абсолютное содержание клеток одинаково у подростков, независимо от площади патологического процесса и у взрослых с распространенным АтД – 4,00 клеток/мкл, однако у взрослых с ограниченной формой АтД количество В-лимфоцитов равно 5,00 (4,00; 6,75) клеток/мкл. Относительное количество клеток у подростков с ограниченным кожным процессом составляет 2,89 (2,15; 3,23) %, у взрослых – 2,99 (2,74; 3,54) % ($p=0,3$), однако при распространенном процессе количество В-лимфоцитов у подростков уменьшается до 2,61 (1,86; 3,17) %, у взрослых – до 2,85 (2,01; 3,42) % ($p_1=0,16$; $p_2=0,59$), что отражено на рисунке 52.

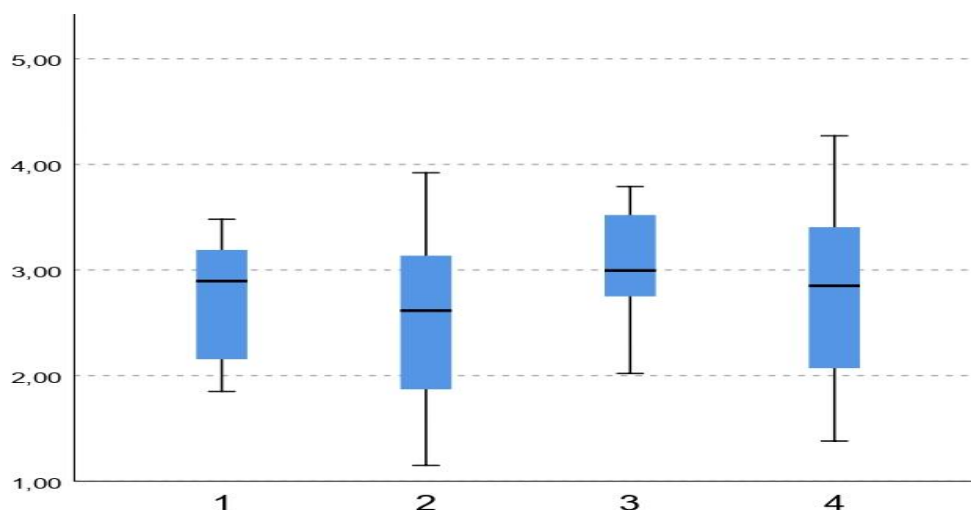


Рисунок 52 – Относительное количество В-лимфоцитов (CD3-CD19+) (%) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Относительное количество Т-хелперов (CD3+CD4+) в кожном эксудате у подростков практически одинаково как при ограниченном, так и при распространенном АтД, составляя 46,76 (40,70; 50,66) % и 46,13 (35,04; 56,46) % ($p=0,06$) соответственно. У взрослых с ограниченным патологическим процессом количество клеток в кожном эксудате равно 41,52 (39,57; 44,16) % ($p_2=0,7$), однако при распространенном АтД показатель снижается до 39,59 (30,68; 49,08) % ($p_1=0,09$; $p_2=0,1$) в соответствии с рисунком 53.

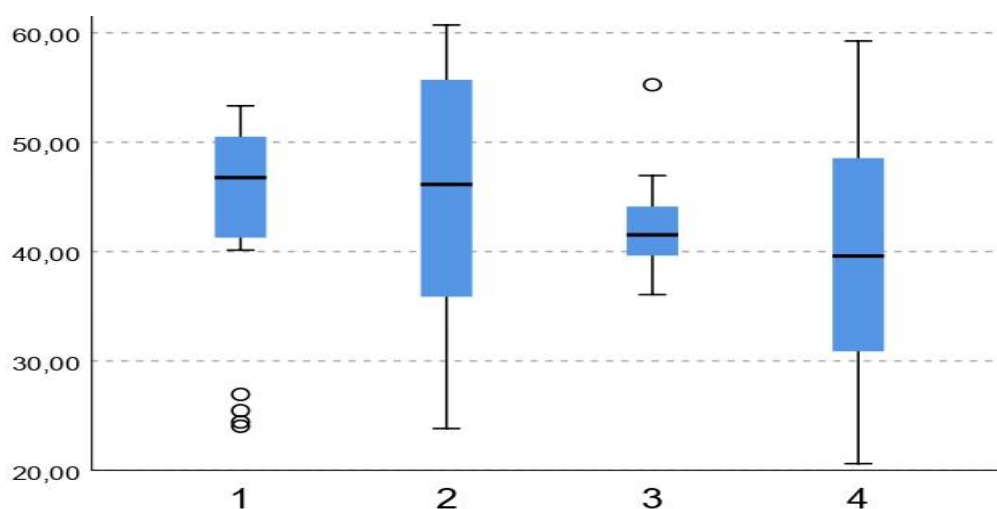


Рисунок 53 – Относительное количество Т-хелперов (CD3+CD4+) (%) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Абсолютное количество Т-хелперов в кожном экссудате у подростков с ограниченным АтД составляет 42,5 (39,25; 57,50) клеток/мкл, при распространенном кожном процессе на 45% больше – 78,50 (56,00; 101,00) клеток/мкл ($p_1=0,001$). У взрослых с ограниченным АтД количество Т-хелперов в кожном экссудате равно 79,50 (69,25; 86,75) клеток/мкл ($p_2=0,001$), однако при распространенной форме дерматоза количество клеток на 30% меньше – 55,5 (34,50; 74,00) клеток/мкл ($p_1=0,002$; $p_2=0,002$) (Рисунок 54).

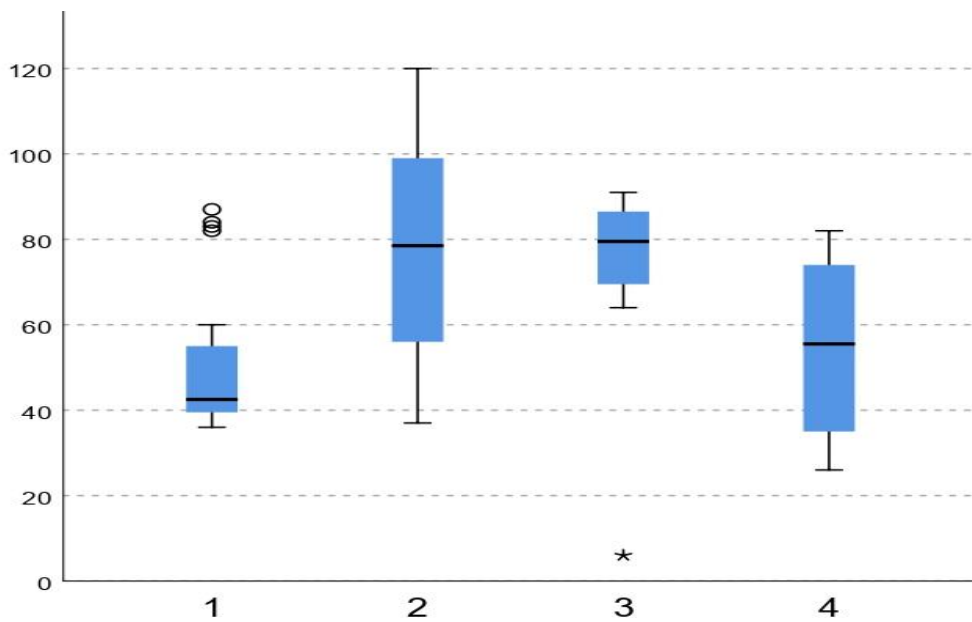


Рисунок 54 – Абсолютное количество Т-хелперов (CD3+CD4+) (клетки/мкл) в кожном экссудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) в кожном экссудате у подростков при ограниченном кожном патологическом процессе составляет 47,45 (33,37; 51,05) %, при распространенном АтД – 37,05 (24,61; 49,09) % ($p_1=0,1$). У взрослых количество цитотоксических Т-лимфоцитов в кожном экссудате практически одинаково как при ограниченном, так и при распространенном АтД, что составляет 29,10 (22,33; 31,62) % ($p_2 \leq 0,0001$) и 29,42 (23,39; 37,91) % ($p_1=0,2$; $p_2=0,2$) соответственно (Рисунок 55).

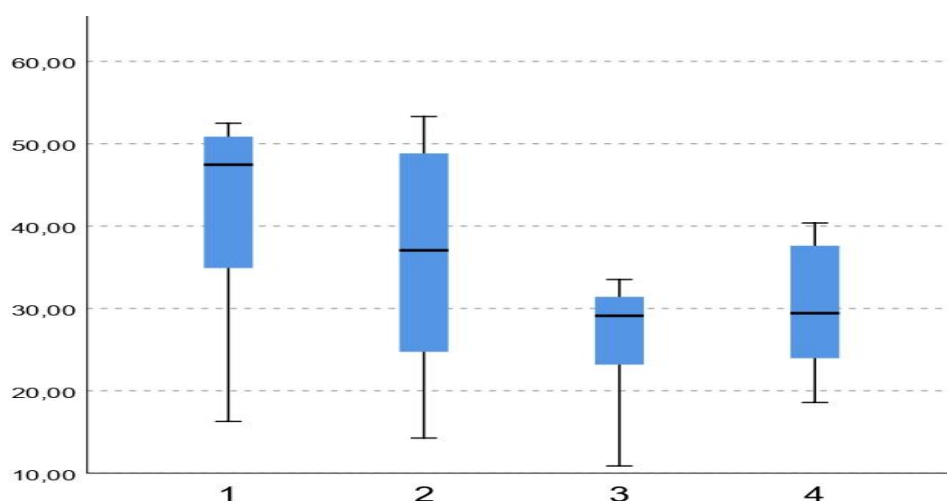


Рисунок 55 – Относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) (%) в кожном экссудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов в кожном экссудате у подростков с ограниченной формой АтД составляет 67,50 (42,50; 73,00) клеток/мкл, при распространенном кожном процессе меньше на 11% – 60,00 (52,50; 77,75) клеток/мкл ($p_1=0,9$). У взрослых с ограниченным АтД количество цитотоксических Т-лимфоцитов равно 48,00 (44,25; 60,50) клеток/мкл ($p_2=0,05$), однако при распространенной форме АтД их количество уменьшается на 18% до 39,50 (29,50; 47,00) клеток/мкл ($p_1=0,1$; $p_2=0,001$) в соответствии с рисунком 56.

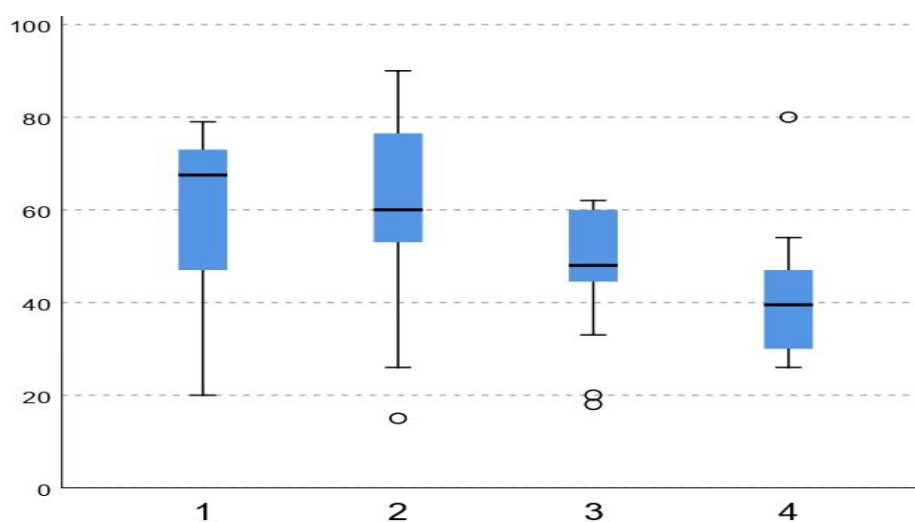


Рисунок 56 – Абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) (клетки/мкл) в кожном экссудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Относительное количество Т-НК-киллеров (CD3+CD16+CD56+) в кожном экссудате у подростков с ограниченным АтД составляет 4,80 (4,21; 5,95) %, при распространенном кожном процессе показатель увеличивается в 2 раза до 9,92 (6,94; 13,95) % ($p1 \leq 0,0001$). У взрослых с ограниченным поражением кожи уровень Т-НК-киллеров равен 8,56 (5,68; 11,25) % ($p2 \leq 0,0001$), однако при распространенном АтД их количество уменьшается на 27% до 6,25 (4,94; 7,26) % ($p1=0,031$; $p2=0,003$), как представлено на рисунке 57.

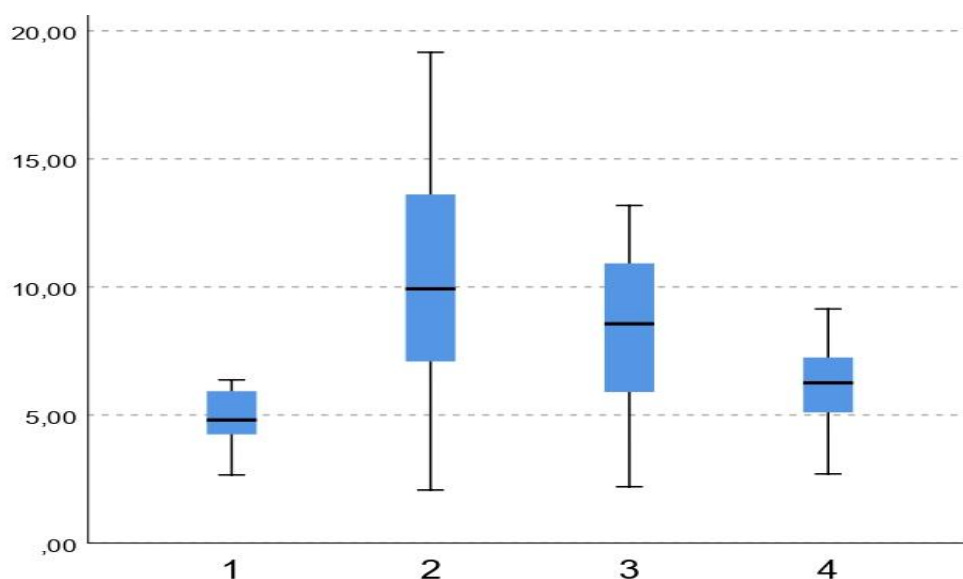


Рисунок 57 – Относительное количество Т-НК-киллеров (CD3+CD16+CD56+) (%) в кожном экссудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Абсолютное содержание Т-НК-киллеров в кожном экссудате подростков с ограниченным АтД составляет 7,00 (5,25; 8,75) клеток/мкл, при распространенном кожном процессе их количество увеличено в 3,3 раза до 23,00 (11,75; 29,75) клеток/мкл ($p1 \leq 0,0001$). У взрослых с ограниченной формой дерматоза количество Т-НК-киллеров в кожном экссудате составляет 18,00 (10,25; 20,75) клеток/мкл ($p2 \leq 0,0001$), несмотря на увеличение площади поражения при распространенном АтД количество клеток уменьшается в 1,7 раза до 10,50 (8,25; 13,00) клеток/мкл ($p1=0,08$; $p2=0,006$) в соответствии с рисунком 58.

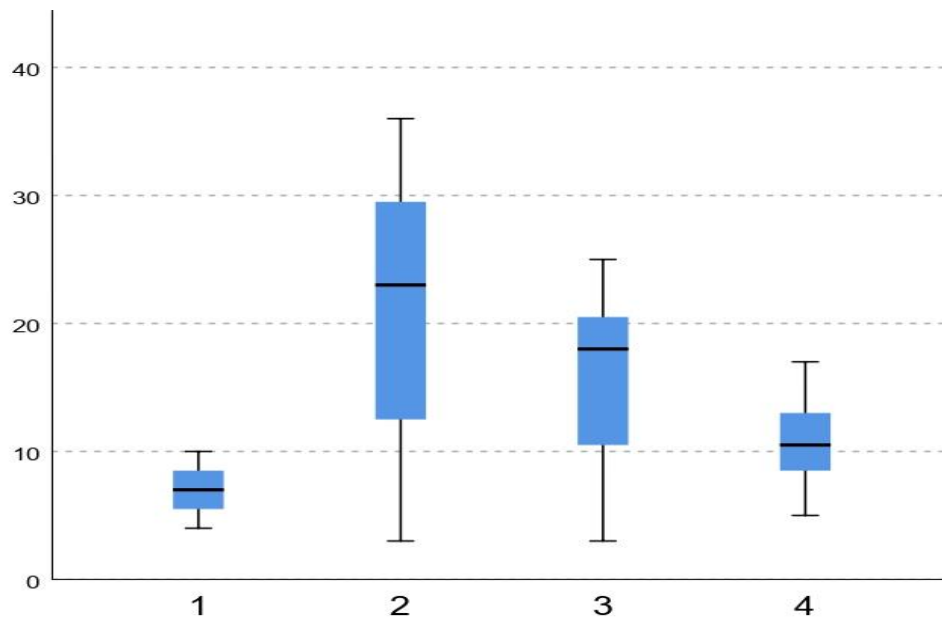


Рисунок 58 – Абсолютное количество Т-НК-киллеров (CD3+CD16+CD56+) (клетки/мкл) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Относительное количество естественных киллеров (НК) (CD3+CD16+CD56+) в кожном эксудате у подростков с ограниченным АтД составляет 28,23 (25,52; 30,37) %, при распространенном кожном процессе их уровень больше на 23% – 36,61 (28,25; 45,43) % ($p_1=0,003$). При этом у взрослых с ограниченной формой дерматоза количество естественных киллеров (НК) равно 31,65 (27,04; 35,93) % ($p_2=0,05$), однако при распространенном патологическом процессе показатель увеличивается на 25% до 42,23 (27,04; 50,11) % ($p_1=0,1$; $p_2=0,5$). При распространенном АтД как у подростков, так и у взрослых количество естественных киллеров (НК) (CD3+CD16+CD56+) в кожном эксудате больше, чем при ограниченном кожном процессе (Рисунок 59).

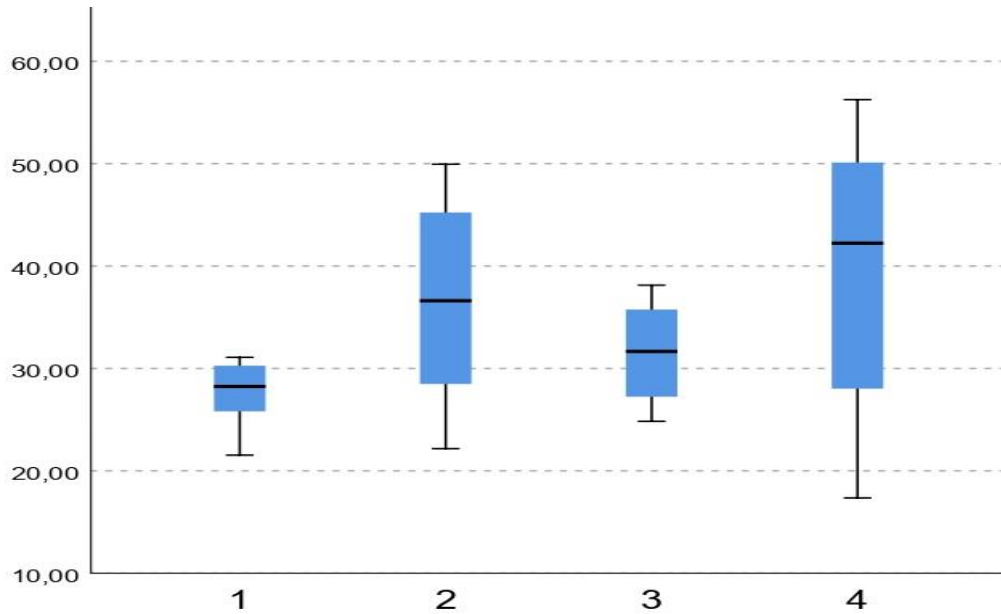


Рисунок 59 – Относительное количество естественных киллеров (NK) (CD3+CD16+CD56+) (%) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Абсолютное количество естественных киллеров (NK) (CB3+CB16+CB56+) в кожном эксудате у подростков с ограниченным АтД составляет 38,50 (36,25; 41,00) клеток/мкл, при распространенном кожном процессе их количество увеличено на 27% и составляет 52,5 (47,25; 55,75) клеток/мкл ($p_1 \leq 0,0001$). У взрослых уровень естественных киллеров (NK) (CB3+CB16+CB56+) при ограниченной форме дерматоза равен 50,50 (47,25; 54,00) клеток/мкл ($p_2 \leq 0,0001$), при распространено кожном процессе – 51,00 (39,25; 60,25) клеток/мкл ($p_1 = 0,9$; $p_2 = 0,4$) в соответствии с рисунком 60.

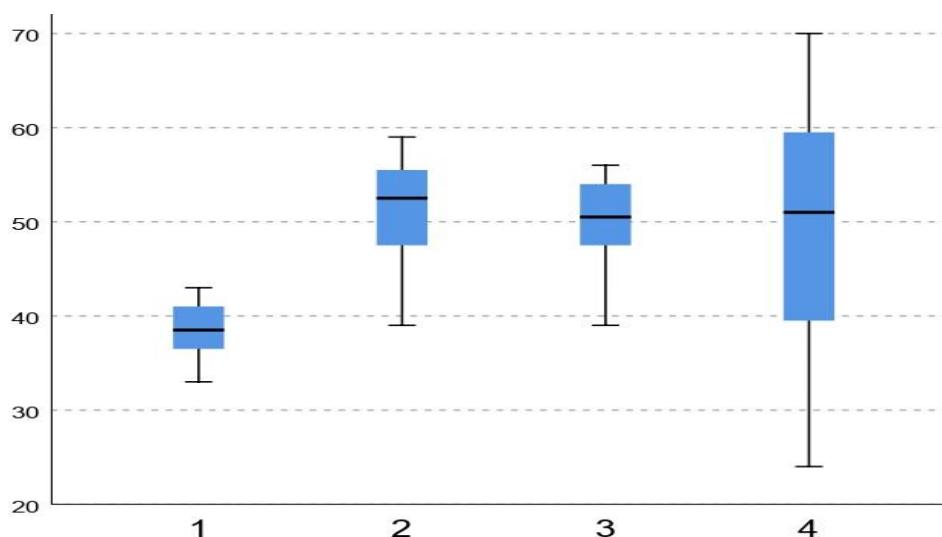


Рисунок 60 – Абсолютное количество естественных киллеров (НК) (CD3+CD16+CD56+) (клетки/мкл) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Относительное количество НК-киллеров, позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+), в кожном эксудате у подростков с ограниченным АтД составляет 70,78 (55,42; 81,04) %, при распространенном процессе количество клеток уменьшается на 30% до 48,97 (41,62; 70,98) %. У взрослых при ограниченном АтД количество клеток равно 59,94 (50,89; 64,19) % ($p=0,1$), при распространенном процессе на 26% меньше – 44,12 (39,33; 50,09) % ($p_1=0,002$; $p_2=0,036$), как показано на рисунке 61.

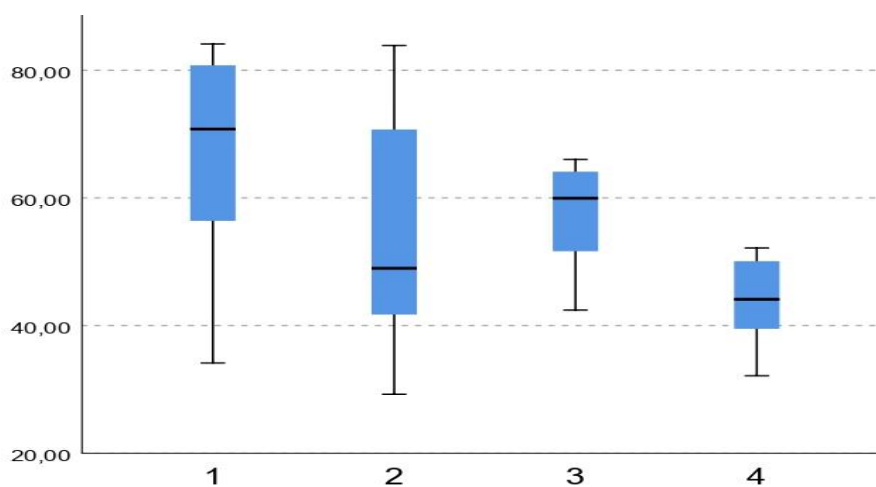


Рисунок 61 – Относительное количество НК-киллеров позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+) (%) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Абсолютное количество НК-киллеров, позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+), в кожном эксудате у подростков с ограниченным АтД составляет 22,50 (18,25; 26,00) клеток/мкл, при распространенном кожном процессе увеличивается до 38,00 (23,5; 42,75) клеток/мкл ($p_1 \leq 0,0001$). У взрослых с ограниченной формой АтД уровень НК-киллеров позитивных по CD8 равен 29,50 (25,25; 33,75) клеток/мкл, при распространенном процессе – 21,50 (15,25; 25,75) клеток/мкл ($p_1 \leq 0,0001$; $p_2 \leq 0,0001$) в соответствии с рисунком 62.

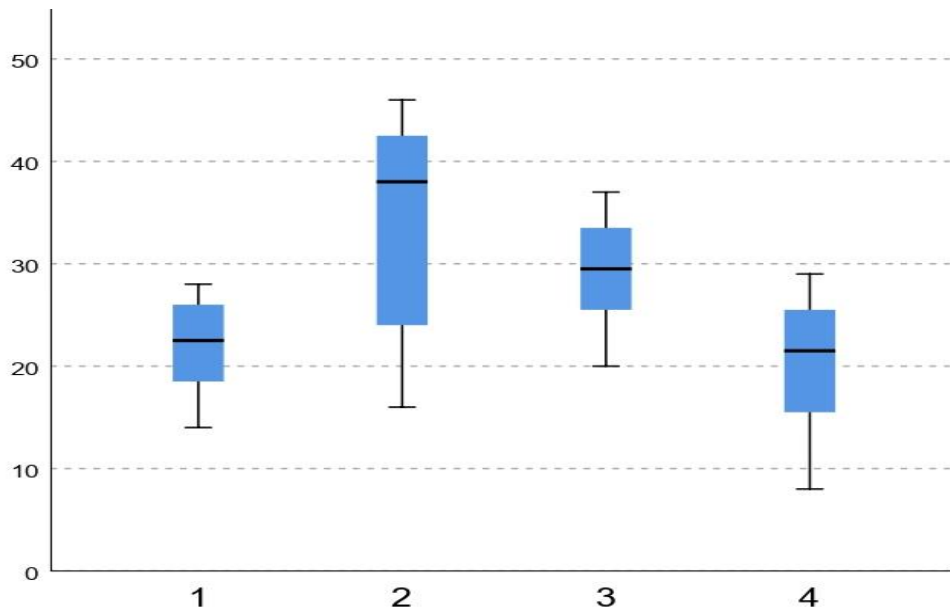


Рисунок 62 – Абсолютное количество НК-киллеров позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+) (клетки/мкл) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Таким образом, в кожном эксудате у подростков и взрослых с АтД, независимо от распространенности кожного процесса, определен пул лимфоцитов, участвующих в аутоиммунных процессах, что подтверждает роль аутоиммунного звена в патогенезе АтД.

4.2. Экспериментальное исследование in vitro: активация фенотипов лимфоцитов аутоантителами класса IgG к эластину, выделенными из иммунных комплексов больных atopическим дерматитом

Для экспериментального исследования были сформированы две клинические группы по 14 человек. Первую группу составили доноры, вторую – пациенты с АД в стадию ремиссии при полном отсутствии клинических проявлений заболевания. В сыворотке крови доноров и пациентов определяли содержание аутоантител класса IgG к эластину в иммунных комплексах (Таблица 23).

Таблица 23 – Уровень аутоантител класса IgG к эластину в иммунных комплексах в сыворотке крови у пациентов с АД

Контрольная группа	Аутоантитела к эластину класса IgG, мг/мл	Пациенты с АД	Аутоантитела к эластину класса IgG, мг/мл
1	0,2	1	19,2
2	0,6	2	26,1
3	0,4	3	22,4
4	0,3	4	17,9
5	0,4	5	24,3
6	0,2	6	20,8
7	0,1	7	19,6
8	0,1	8	22,3
9	0,1	9	20,9
10	0,5	10	25,1
11	0,4	11	22,6
12	0,7	12	19,8
13	0,1	13	20,1
14	0,2	14	22,7
M±m	0,31±0,2	M±m	21,7±2,37

Выявлено, что концентрация аутоантител класса IgG к эластину у доноров составляет $0,31 \pm 0,2$ мг/мл, у пациентов с АтД в 70 раз больше – $21,7 \pm 2,37$ мг/мл, что свидетельствует о перманентном синтезе аутоантител и высокой их концентрации даже при отсутствии клинических проявлений заболевания.

У доноров общее количество лимфоцитов и процент мертвых клеток не имели значимых различий по сравнению с показателями до инкубации, при этом маркер активации CD137 до инкубации не был идентифицирован на лимфоцитах, что свидетельствует об отсутствии их активации у здоровых добровольцев. Внесение в культуру клеток иммунных комплексов, содержащих аутоантитела класса IgG к эластину, вызвало рост числа активированных Т-лимфоцитов, даже более выраженный, чем при внесении активатора Invitrogen Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28, имитирующего дендритные клетки (Рисунок 63).

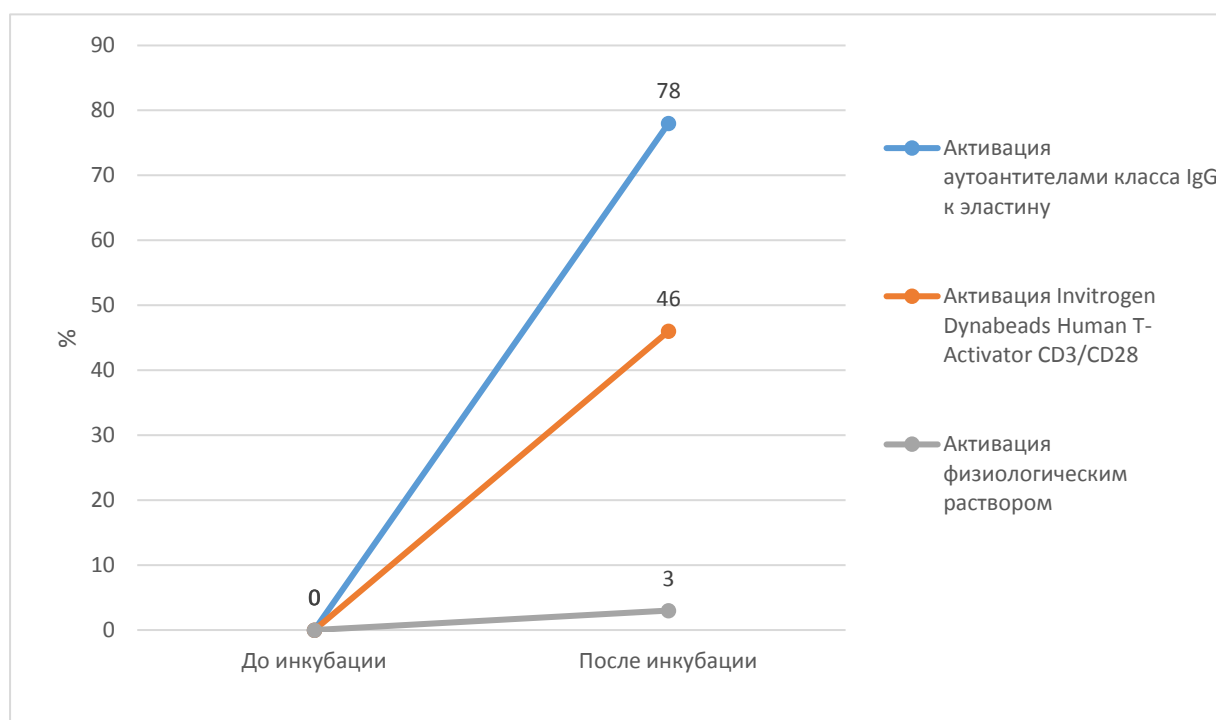


Рисунок 63 – Уровень активации донорских лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+, CD3+CD8+) аутоантителами класса IgG к эластину (%)

Таким образом, в экспериментальной части исследования показано, что образующиеся при АтД иммунные комплексы, содержащие аутоантитела класса IgG к эластину, способны активировать субпопуляции донорских лимфоцитов, что

подтверждает предположение о механизме активации фенотипов лимфоцитов у пациентов при обострении АтД [201].

4.3. Корреляционные взаимосвязи субпопуляций лимфоцитов в кожном экссудате при атопическом дерматите

В кожном экссудате корреляционные взаимосвязи субпопуляций лимфоцитов определялись в период обострения АтД между абсолютными значениями исследуемых показателей. В данном разделе представлены множественные взаимоотношения не только между фенотипами лимфоцитов, но и их ранговые корреляции с хемокинами.

В кожном экссудате у подростков с ограниченным АтД выявлены следующие корреляционные взаимоотношения (Таблица 24).

Таблица 24 – Ранговые корреляции Спирмена в группе подростков с ограниченным АтД в период обострения

Анализируемые переменные		Коэффициент корреляции (p<0,05)
Лимфоциты	RANTES/CCL5	0,448
	MIP-1 α /CCL3	0,472
Т-лимфоциты (CD3+CD19-)	MIP-3 α /CCL20	-0,525
	I-TAC/CXCL11	0,534
Активированные Т-лимфоциты (CD3+D19-HLADR+)	AntiELN	0,521
В-лимфоциты (CD3-CD19+)	IP-10/CXCL10	-0,462
Т-хелперы (CD3+CD4+)	Т-NK-киллеры (CD3+CD16+CD56+)	-0,659

	Активированные Т-лимфоциты (CD3+D19-HLADR+)	-0,580
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	MIG/CXCL9	0,483
	Активированные Т-лимфоциты (CD3+D19-HLADR+)	0,585
Т-NK-киллеры (CD3+CD16+CD56+)	IL-8/CXCL8	-0,499
	IP-10/CXCL10	-0,617
Естественные киллеры (CD3-CD16+CD56+)	MCP-1/CCL2	0,467
	MIP-1 α /CCL3	0,476
NKCD8+ (CD3-CD16+CD56+CD8+)	AntiCol3	0,734

В патологическом кожном очаге лимфоциты могут синтезировать хемокины для миграции иммунокомпетентных клеток в зону поражения кожи, что подтверждается выявленными умеренными прямыми корреляционными связями между количеством лимфоцитов с концентрацией хемокинов RANTES/CCL5 ($rs=0,448$), MIP-1 α /CCL3 ($rs=0,472$), I-TAC/CXCL11 ($rs=0,534$). Выявленная отрицательная умеренная связь между уровнем MIP-3 α /CCL20 и содержанием Т-лимфоцитов (CD3+CD19-) ($rs=-0,525$) в кожном экссудате свидетельствует о роли данного хемокина в миграционной активности Т-лимфоцитов (CD3+CD19-): чем меньше количество клеток, тем больше необходима концентрация MIP-3 α /CCL20 для их рекрутизации. Активированные Т-лимфоциты (CD3+CD19-HLADR+) синтезируя IL-4, стимулируют В-лимфоциты (CD3-CD19+) к трансформации в плазматические клетки для продукции аутоантител. Это отражается в корреляционной зависимости между уровнем аутоантител класса IgG к эластину и количеством активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLADR+) ($rs=0,521$).

Хемокин IP-10/CXCL10 через миграцию Th1-лимфоцитов и NK-клеток с синтезом IFN γ может способствовать уменьшению количества Th2-лимфоцитов, угнетая гуморальный иммунный ответ, что отражено в отрицательной обратной умеренной связи между количеством В-лимфоцитов (CD3-CD19+) и уровнем хемокина IP-10/CXCL10 ($rs=-0,462$). Определены отрицательные корреляционные взаимоотношения между уровнем Т-хелперов (CD3+CD4+) и количеством Т-NK-киллеров (CD3+CD16+CD56+) ($rs=-0,659$), активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+) ($rs=-0,580$). Известно, что на активированных Т-лимфоцитах появляется рецептор для IL-2, при этом Th1-лимфоциты способны к его продукции, обуславливая антагонизм с Th2-лимфоцитами, запуская клеточный иммунный ответ с миграцией в очаг поражения Т-NK-киллеров. Такой механизм находит подтверждение в выявленных корреляционных связях между количеством Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-NK-киллеров (CD3+CD16+CD56+) ($rs=-0,659$) и активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+) ($rs=-0,580$). Хемокин MIG/CXCL9 синтезируется Th1-лимфоцитами под влиянием IFN γ , который продуцируют цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), что отражает прямые умеренные корреляционные связи между количеством цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), концентрацией MIG/CXCL9 ($rs=0,483$) и содержанием активированных Т-лимфоцитов ($rs=0,585$). Хемокины IP-10/CXCL10 и IL-8/CXCL8 способны регулировать активность Т-NK-киллеров (CD3+CD16+CD56+): чем меньше клеток, тем больше синтезируются IP-10/CXCL10 ($rs=-0,617$) и IL-8/CXCL8 ($rs=-0,499$) для их миграции. Выявлены прямые умеренные корреляционные связи между количеством естественных киллеров (CD3-CD16+CD56+) и концентрацией MCP-1/CCL2 ($rs=0,467$) и MIP-1 α /CCL3 ($rs=0,476$). Хемокин MIP-1 α /CCL3 усиливает миграцию в очаг поражения моноцитов, которые синтезируют MCP-1 для рекрутизации естественных киллеров (CD3-CD16+CD56+). Натуральные киллеры, позитивные по CD8+ (CD3-CD16+CD56+CD8+) способны взаимодействовать с аутоантителами класса IgG к коллагену III типа, активируя механизмы цитотоксичности, что доказывает

выявленная сильная прямая корреляция между ними ($r_s=0,734$), подтверждающая роль аутоиммунного компонента в патогенезе АтД.

В кожном эксудате в группе подростков с распространенным АтД определены умеренные корреляционные взаимоотношения между изучаемыми показателями (Таблица 25).

Таблица 25 – Ранговые корреляции Спирмена в группе подростков с распространенным АтД в период обострения

Анализируемые переменные		Коэффициент корреляции ($p<0,05$)
Лимфоциты	AntiCol1	0,459
	MIP-1 α /CCL3	-0,486
	Т-хелперы (CD3+CD4+)	0,464
	Естественные киллеры (CD3-CD16+CD56+)	0,544
Т-лимфоциты (CD3+CD19-)	Eotaxin/CCL11	0,465
	В-лимфоциты (CD3-CD19+)	0,599
	Т-хелперы (CD3+CD4+)	0,449
	Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	0,447
В-лимфоциты (CD3-CD19+)	Eotaxin/CCL11	0,614
	MCP-1/CCL2	0,460
	Т-хелперы (CD3+CD4+)	0,547
Т-хелперы (CD3+CD4+)	AntiCol1	0,593
	MCP-1/CCL2	0,605
Активированные Т-лимфоциты (CD3+D19-HLADR+)	Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	0,539
	MIP-1 α /CCL3	0,521
	AntiELN	0,472

Т-НК-киллеры (CD3+CD16+CD56+)	GRO α /CXCL1	0,516
Естественные киллеры (CD3-CD16+CD56+)	AntiCol1	0,614
	GRO α /CXCL1	0,563
NKCD8+ (CD3-CD16+CD56+CD8+)	AntiCol1	0,599
	ENA-78/CXCL5	0,666

Определены прямые корреляционные взаимоотношения общего количества лимфоцитов в кожном экссудате с уровнем аутоантител класса IgG к коллагену I типа ($rs=0,459$), Т-хелперов (CD3+CD4+) ($rs=0,464$), естественных киллеров (CD3-CD16+CD56+) ($rs=0,544$) и отрицательная умеренная связь с концентрацией хемокина MIP-1 α /CCL3 ($rs=-0,486$). Под влиянием ЛПС микробных триггеров активируется синтез хемокина MIP-1 α /CCL3, который рекрутирует в воспалительный очаг нейтрофилы и моноциты. Нейтрофилы способны выделять металлопротеиназы, вызывая повреждение коллагеновых и эластиновых волокон дермы, влияя на иммунные комплексы и аутоантитела класса IgG. Кроме этого, при образовании аутоиммунных комплексов усиливается миграция естественных киллеров (CD3-CD16+CD56+) ($rs=0,614$), Т-хелперов (CD3+CD4+) ($rs=0,593$), активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+) ($rs=0,472$), НК-клеток позитивных по CD8+ ($rs=0,599$). Известно, что Th2-лимфоциты синтезируя IL-4, стимулируют В-лимфоциты (CD3-CD19+) к синтезу IgE, запуская реактивный тип аллергических реакций. При этом синтезируемый Th2-лимфоцитами хемокин Eotaxin/CCL11 рекрутирует эозинофилы, усугубляя аллергическое воспаление, а моноциты в очаге поражения кожи синтезируют хемокин MCP-1/CCL2, активирующий дегрануляцию тучных клеток и миграцию цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+). Данное звено патогенеза АД подтверждается выявленными корреляционными связями количества Т-лимфоцитов (CD3+CD19-) с уровнем Eotaxin/CCL11 ($rs=0,465$), В-лимфоцитами (CD3-CD19+) ($rs=0,599$), Т-хелперами (CD3+CD4+) ($rs=0,449$), цитотоксическими Т-лимфоцитами

(CD3+CD8+) ($r_s=0,447$), а также соотношениями количества В-лимфоцитов (CD3-CD19+) с концентрацией Eotaxin/CCL11 ($r_s=0,614$), MCP-1/CCL2 ($r_s=0,460$), Т-хелперами (CD3+CD4+) ($r_s=0,547$). Определены прямые умеренные корреляционные взаимосвязи количества активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+) с уровнем цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) ($r_s=0,539$) и MIP-1 α ($r_s=0,521$). Хемокин MIP-1 α /CCL3 синтезируется Т-лимфоцитами (CD3+CD19-) под влиянием ЛПС бактериальных агентов, активирует синтез коллагеназы и эластазы, изменяя архитектонику сетчатого слоя дермы, что подтверждается корреляционной связью между уровнем аутоантител к эластину и количеством активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+) ($r_s=0,472$). В кожном экссудате у подростков с распространенным кожным процессом выявлены взаимоотношения концентрации хемокина GRO α /CXCL1 с содержанием Т-НК-киллеров (CD3+CD16+CD56+) ($r_s=0,516$) и естественных киллеров (CD3-CD16+CD56+) ($r_s=0,563$). Синтезируясь кератиноцитами, хемокин GRO α /CXCL1 усиливает миграцию нейтрофилов, которые продуцируя коллагеназу и эластазу при участии C3a и C5a компонентов комплимента взаимодействуют с иммунными комплексами, аутоантителами класса IgG. При этом в очаг поражения мигрируют НК-клетки, что отражается в корреляции между количеством НК-киллеров позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+) и концентрацией хемокина ENA-78/CXCL5 ($r_s=0,666$), рекрутирующего нейтрофилы в патологический кожный очаг.

В кожном экссудате взрослых выявлено меньше корреляционных связей между исследуемыми показателями, чем в группе подростков. Однако имеющиеся корреляции обуславливают топический аутоиммунный процесс. При ограниченной форме АтД у взрослых определены умеренные корреляционные взаимоотношения между показателями (Таблица 26).

Таблица 26 – Ранговые корреляции Спирмена в группе взрослых с ограниченным АтД в период обострения

Анализируемые переменные		Коэффициент корреляции (p<0,05)
Лимфоциты	AntiCol1	0,473
	В-лимфоциты (CD3-CD19+)	0,449
Т-лимфоциты (CD3+CD19-)	ENA-78/CXCL5	-0,469
В-лимфоциты (CD3-CD19+)	Т-лимфоциты (CD3+CD19-)	0,449
	Активированные Т-лимфоциты (CD3+D19-HLADR+)	0,493
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	Т-НК-киллеры (CD3+CD16+CD56+)	0,503
	Активированные Т-лимфоциты (CD3+D19-HLADR+)	0,467
Т-НК-киллеры (CD3+CD16+CD56+)	ENA-78/CXCL5	-0,445
	MIP-1 β /CCL4	0,520
	Активные Т-лимфоциты (CD3+D19-HLADR+)	0,657

На фоне длительно протекающего аллергического воспаления в коже при АтД, Th2-лимфоциты, продуцируя IL-4 стимулируют плазматические клетки синтезировать аутоантитела класса IgG к коллагену и эластину, а также хемокин MIP-1 β /CCL4, активирующий миграцию нейтрофилов в очаг поражения для синтеза металлопротеиназ, влияющих на фиксированные иммунные комплексы, образованные коллагеном, эластином и аутоантителами класса IgG с последующей рекрутизацией Т-НК-киллеров (CD3+CD16+CD56+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+). Данный механизм подтверждается выявленными

прямыми корреляционными связями между уровнем аутоантител класса IgG к коллагену I типа и количеством лимфоцитов (CD3+CD19-) ($r_s=0,475$), между содержанием В-лимфоцитов (CD3-CD19+) и общим количеством лимфоцитов (CD3+CD19-) ($r_s=0,449$), Т-лимфоцитов (CD3+CD19-) ($r_s=0,449$), активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+) ($r_s=0,493$), а также между количеством Т-НК-киллеров (CD3+CD16+CD56+) и уровнем MIP-1 β /CCL4 ($r_s=0,520$), активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+) ($r_s=0,657$), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) ($r_s=0,503$). В зоне поражения кератиноциты способны продуцировать хемокин ENA-78/CXCL5 для рекрутизации нейтрофилов, однако выявленные отрицательные корреляционные взаимоотношения концентрации ENA-78/CXCL5 и количества Т-лимфоцитов (CD3+CD19-) ($r_s=-0,469$) и Т-НК-киллеров (CD3+CD16+CD56+) ($r_s=-0,445$), свидетельствуют о доминировании аутоиммунного компонента в механизме формирования АтД.

В кожном экссудате взрослых с распространенной формой АтД выявлены корреляционные связи умеренной силы (Таблица 27).

Таблица 27 – Ранговые корреляции Спирмена в группе взрослых с распространенным АтД в период обострения

Анализируемые переменные		Коэффициент корреляции ($p<0,05$)
Лимфоциты	IL-8/CXCL8	0,490
	MIP-1 β /CCL4	0,488
	Т-лимфоциты (CD3+CD19-)	0,519
	Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	0,494

	Активированные Т-лимфоциты (CD3+D19-HLADR+)	0,548
Т-лимфоциты (CD3+CD19-)	Активированные Т-лимфоциты (CD3+D19-HLADR+)	0,687
Т-хелперы (CD3+CD4+)	MIP-1 α /CCL3	0,462
	I-TAC/CXCL11	-0,504
NK-киллеры позитивные по CD8 (CD3- CD16+CD56+CD8+)	AntiELN	0,453
	GRO α /CXCL1	0,536

Определены прямые умеренные корреляционные связи количества лимфоцитов с уровнем IL-8/CXCL8 ($r_s=0,490$), MIP-1 β /CCL4 ($r_s=0,488$), Т-лимфоцитов (CD3+CD19-) ($r_s=0,519$), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) ($r_s=0,494$), активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+) ($r_s=0,548$). В патологическом кожном очаге Т-лимфоциты (CD3+CD19-) синтезируют хемокин MIP-1 β /CCL4, усиливающий миграцию цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) и NK-киллеров, тропных к аутоантителам класса IgG к коллагену и эластину дермы ($r_s=0,453$). В свою очередь Т-хелперы синтезируют хемокин MIP-1 α /CCL3 ($r_s=0,462$) под влиянием IL-2 и хемокин I-TAC/CXCL11 ($r_s=-0,504$) при участии IFN γ , следовательно, учитывая выявленные корреляционные связи, можно сделать вывод, что в кожном экссудате доминируют Th1-лимфоциты. Хемокин GRO α /CXCL1 вместе с IL-8/CXCL8 активируют миграцию нейтрофилов и синтез хемокина MCP-1/CCL2, рекрутирующего NK-киллеры, запуская иммунокомплексный тип аллергических реакций.

Полученные результаты корреляционного анализа между показателями в кожном экссудате позволяют выявить основные взаимосвязи, характеризующие аутоиммунный компонент патогенеза АД.

ГЛАВА 5. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОТОБРАЖЕНИЕ ВКЛАДА ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В данной главе представлены выявленные корреляционные взаимосвязи и их вклад в механизм формирования АтД. Применение факторного анализа методом главных компонент способствовало распределению изучаемых показателей в группы с целью поиска доминирующих факторов аутоиммунного звена патогенеза АтД как на системном уровне, так и в местном кожном патологическом процессе.

У здоровых добровольцев в группе от 13 до 18 лет в сыворотке крови важных корреляционных взаимосвязей не обнаружено. В первой и второй главных компонентах у практически здоровых подростков имеются корреляционные связи слабой силы, однако в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», у практически здоровых подростков достоверного соотношения факторов не было выявлено (Рисунок 64).

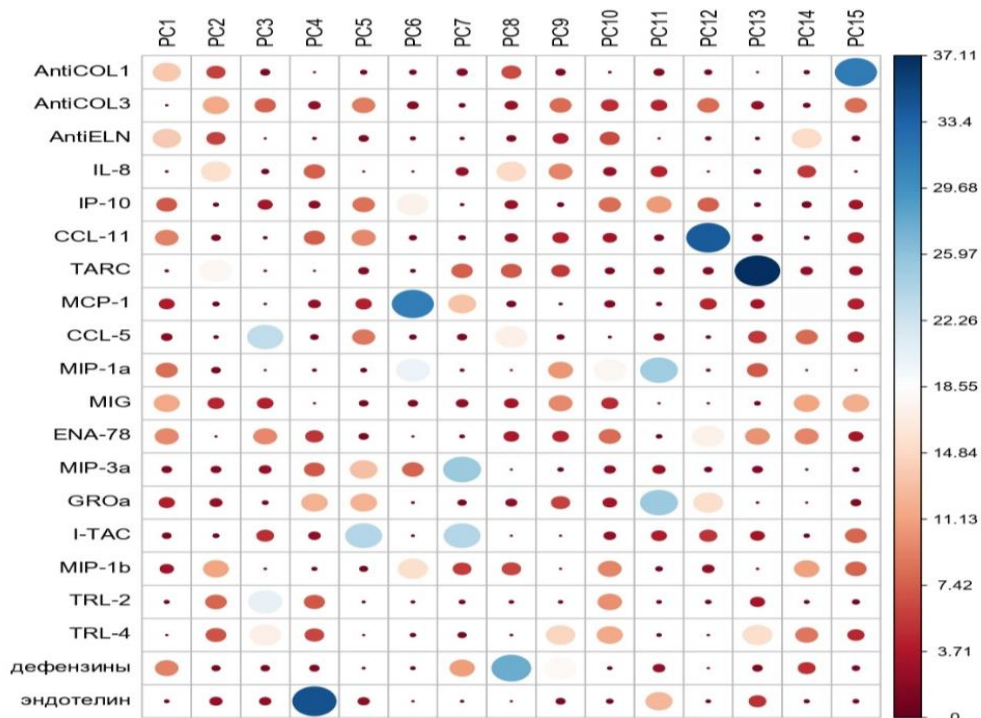


Рисунок 64 – Факторное отображение показателей, изучаемых в сыворотке крови в контрольной группе подростков

У взрослых контрольной группы как в сыворотке крови, так и в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», достоверных корреляционных взаимосвязей в первой, второй, третьей и четвертой главных компонента не определено в соответствии с рисунком 65.

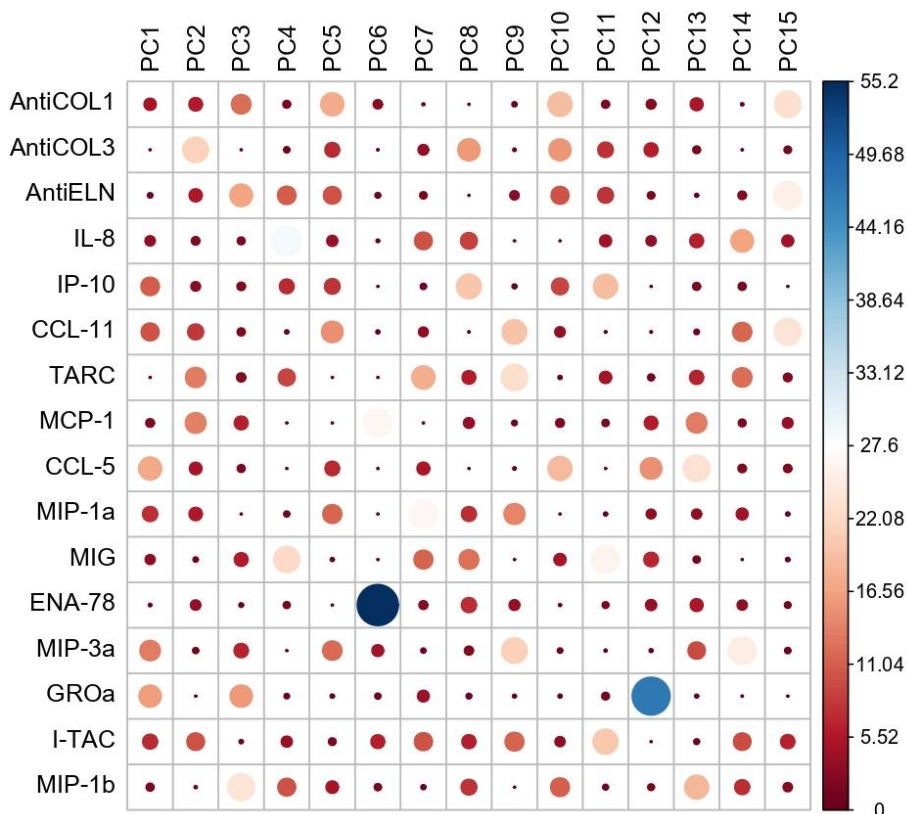


Рисунок 65 – Факторное отображение показателей, изучаемых в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна» в контрольной группе взрослых

Полученные данные корреляционной зависимости в контрольных группах подростков и взрослых свидетельствуют об отсутствии значимых главных компонента как в сыворотке крови, так и в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна».

При ограниченной форме АтД у подростков также не выявлено значимых корреляционных связей в сыворотке крови, однако в кожном экссудате зафиксирована корреляционная зависимость умеренной силы уровня показателей $GRO\alpha/CXCL1$ ($r=0,434$), $I-TAC/CXCL11$ ($r=0,462$), $MIP-1\beta/CCL4$ ($r=0,421$), составляя 23,3% от дисперсии. Данные хемокины усиливают миграцию моноцитов, нейтрофилов и НК-клеток в патологический очаг, инициируя синтез цитокинов и усугубляя воспалительную реакцию в дерме (Рисунок 66).

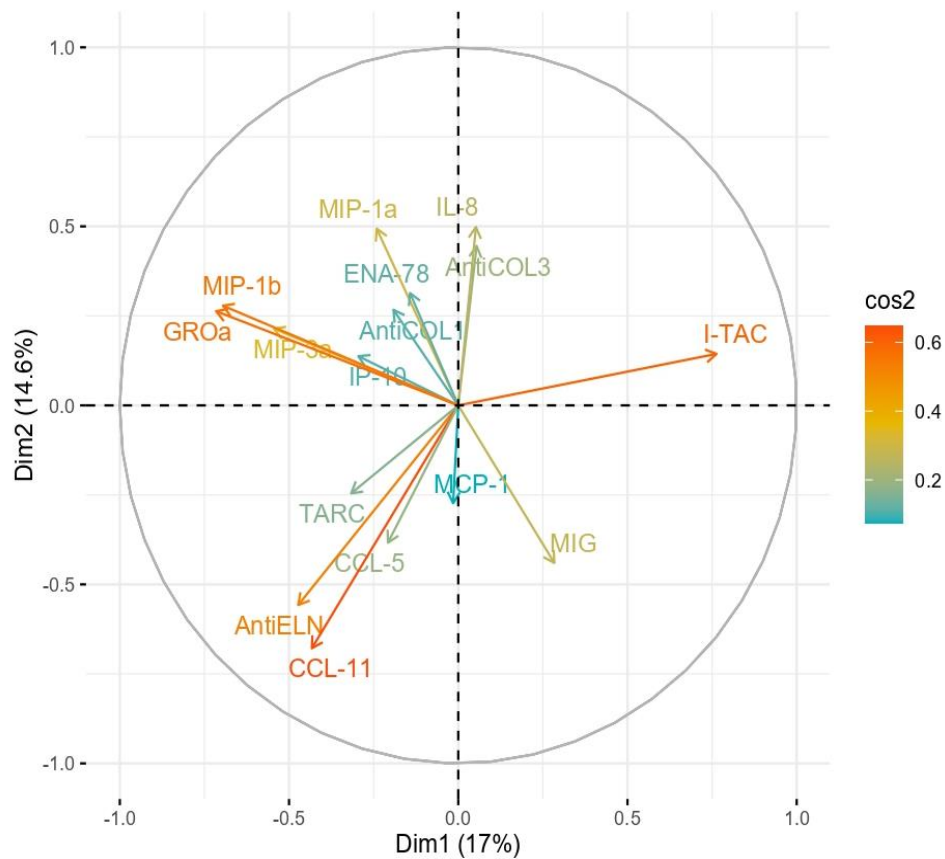


Рисунок 66 – Вклад изучаемых показателей в кожном эксудате в величину главных компонента у подростков с ограниченным атопическим дерматитом

В ремиссию АД у подростков в первой главной компонента не выявлено значимых корреляционных взаимосвязей, во второй главной компонента определена слабая прямая корреляционная связь между концентрациями аутоантител класса IgG к коллагену I типа ($r=-0,410$) и III типа ($r=-0,371$), MCP-1/CCL2 ($r=-0,371$), RANTES/CCL5 ($r=-0,350$), составляя 24,1% от дисперсии. Вероятно, что образованию аутоантител класса IgG к коллагену I типа способствует хемокин MCP-1/CCL2, усиливающий фиброобразование и формирование лихенификации при АД (Рисунок 67).

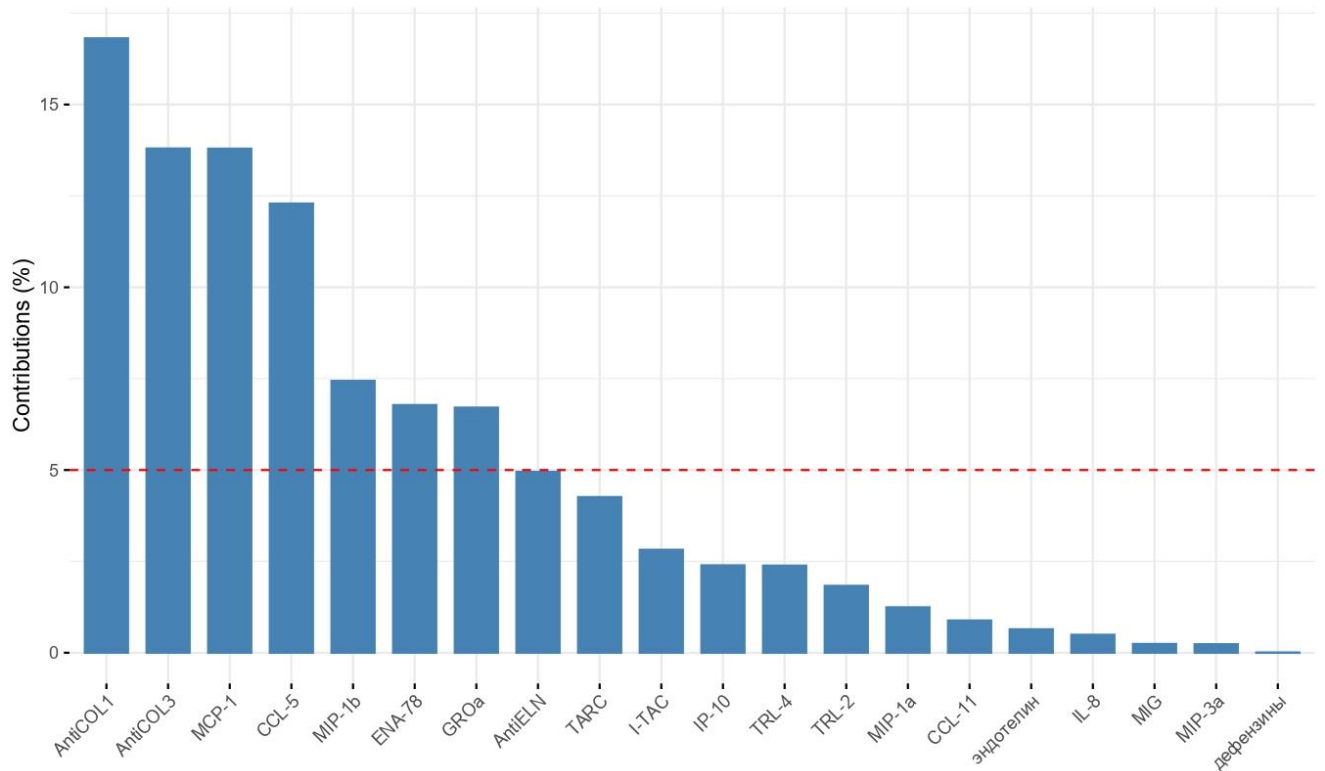


Рисунок 67 – Вклад изучаемых показателей в сыворотке крови во вторую главных компонента у подростков с ограниченным атопическим дерматитом в стадию ремиссии

У взрослых с ограниченным АД в стадию обострения как в сыворотке крови, так и в кожном экссудате выявлена корреляционная зависимость слабой силы. В кожном экссудате концентрация аутоантител класса IgG к коллагену III типа ($r=0,321$) и эластину ($r=0,322$) прямо связана с TARC/CCL17 ($r=0,349$) и имеет обратную связь с уровнем хемокинов MIP-1 β /CCL4 ($r=-0,304$) и ENA-78/CXCL5 ($r=-0,353$), что составляет 20,9% от дисперсии. Таким образом, TARC/CCL17, индуцируя миграцию Th2-лимфоцитов в патологический очаг, запускает через синтез IL-4 гиперпродукцию IgE, усиливая аллергический компонент, что приводит к повреждению волокон коллагена и эластину, запуская синтез соответствующих аутоантител. Это способствует синтезу хемокина ENA-78/CXCL5 эозинофилами, кератиноцитами, фибробластами и влияет не только на реструктуризацию соединительной ткани, но и на привлечение нейтрофилов в местный патологический процесс (Рисунок 68).

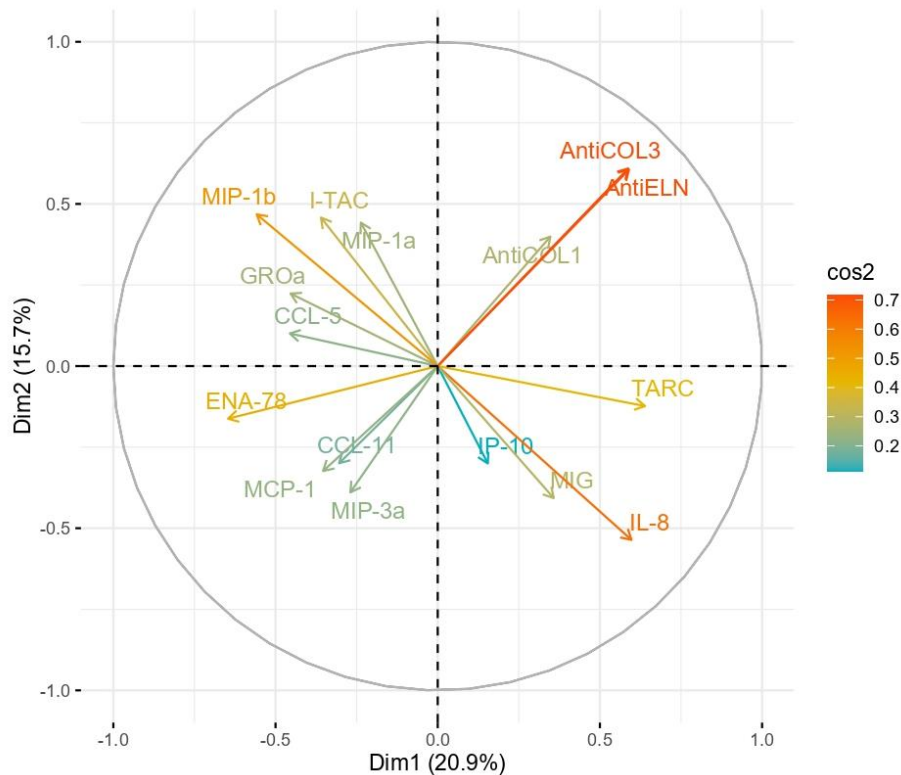


Рисунок 68 – Факторное отображение изучаемых показателей в кожном эксудате у взрослых с ограниченным атопическим дерматитом

При разрешении клинических симптомов заболевания у взрослых выявлены корреляционные связи слабой силы между изучаемыми показателями в сыворотке крови. Так, в первой главной компонента соотношение параметров свидетельствует не только о миграции нейтрофилов, иммунокомпетентных клеток, но и о влиянии сосудистого и бактериального компонентов даже при отсутствии клинических симптомов заболевания, что подтверждается прямыми корреляционными связями между уровнем MCP-1/CCL2 ($r=0,317$), ENA-78/CXCL5 ($r=0,341$), GRO α /CXCL1 ($r=0,337$), α -дефензинами ($r=0,347$) и обратной связью с концентрацией эндотелина-1 ($r=-0,395$). Во второй главной компонента выявлена прямая корреляционная связь факторов, характеризующих перманентное течение клеточно-опосредованных реакций. Так, при увеличении уровня аутоантител класса IgG к коллагену I типа ($r=-0,364$), III типа ($r=-0,309$) и эластину ($r=-0,415$) усиливается синтез TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) ($r=-0,392$) и хемокин MIP-1 β /CCL4 ($r=-0,410$), что характеризует формирование аутоиммунного звена патогенеза АД (Рисунок 69).

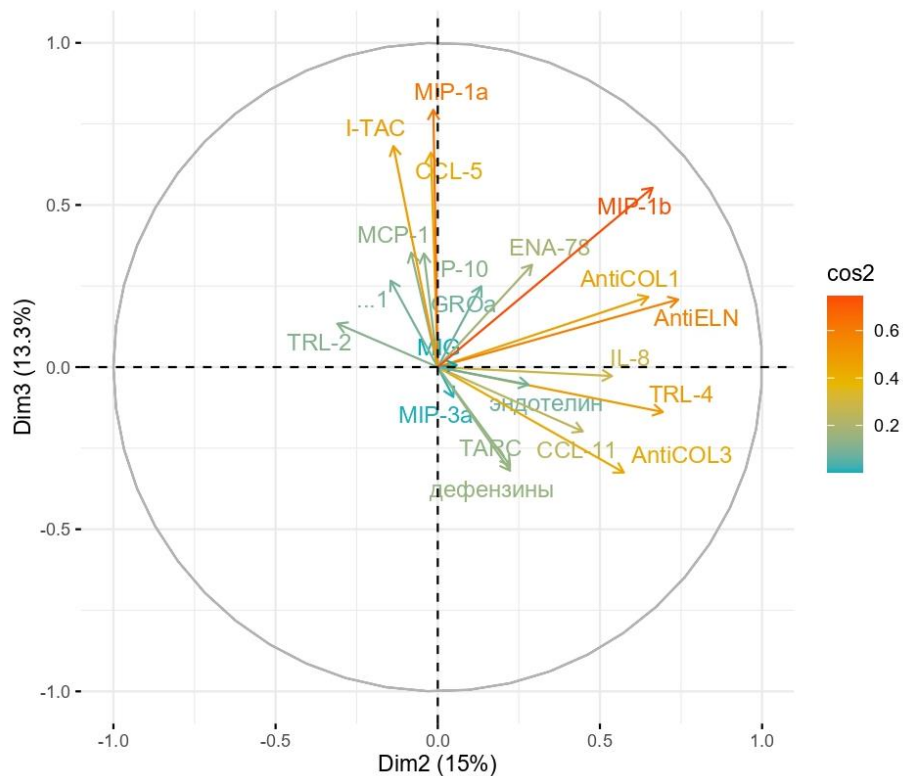


Рисунок 69 – Факторное отображение показателей, изучаемых в сыворотке крови у взрослых в период ремиссии ограниченной формы атопического дерматита

У подростков при распространенной форме АД в период обострения и ремиссии выявлены слабые корреляционные взаимоотношения изучаемых показателей как в сыворотке крови, так и в кожном экссудате.

У взрослых с распространенным кожным процессом как в период обострения, так и в ремиссию АД в сыворотке крови весомой корреляционной зависимости не выявлено. Однако в кожном экссудате во второй главной компонента определена обратная умеренная взаимосвязь активности хемокинов IL-8/CXCL8 ($r=-0,499$) и TARC/CCL17 ($r=0,445$). Не исключено, что IL-8/CXCL8, инициируя хемотаксис эозинофилов, а TARC/CCL17, оказывая влияние на Th2-лимфоциты и запуская через каскад реакций синтез IgE, формируют аллергический компонент патогенеза АД.

Так как при выполнении факторного анализа не обнаружено ярких корреляционных взаимосвязей, то было принято решение о проведении рангового корреляционного анализа взаимосвязей изучаемых показателей в сыворотке крови по Спирмену.

Выявлены умеренные корреляционные взаимосвязи в группе подростков с ограниченной формой АтД в период обострения (Таблица 28).

Таблица 28 – Ранговые корреляции Спирмена в группе подростков с ограниченным АтД в период обострения

Анализируемые переменные		Коэффициент корреляции (p<0,05)
AntiCOL3	α -дефензины	-0,542
	Нейтрофилы с сегментированным ядром	0,487
AntiELN	MIP-3 α /CCL20	-0,485
	TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+)	0,445
	TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+)	0,530
IP-10/CXCL10	RANTES/CCL5	0,503
	GRO α /CXCL1	0,499
Eotaxin/CCL11	MIP-3 α /CCL20	-0,522
	IL-8/CXCL8	-0,530
MIP-1 α /CCL3	Нейтрофилы с недифференцированным ядром	-0,601
ENA-78/CXCL5	Эндотелин-1	-0,636
TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+)	MIP-3 α /CCL20	-0,486
	TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+)	0,697
α -дефензины	ВНЛ	-0,508

Известно, что при АтД высока персистенция условно-патогенной флоры на поверхности кожного покрова, которая оказывает патогенное действие на формирование воспалительного процесса, что влияет на синтез антимикробных

пептидов, в частности α -дефензинов, и активацию нетоза. Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем α -дефензинов и ВНЛ ($r_s=-0,508$). Таким образом, при увеличении антимикробных пептидов для нормализации микробиоты кожи, уменьшается количество ВНЛ.

Интересные соотношения выявлены между уровнем аутоантител класса IgG к коллагену III типа с компонентом антимикробной защиты α -дефензинами ($r_s=-0,542$) и аутоантителами класса IgG к эластину с хемокином MIP-3 α /CCL20 ($r_s=-0,485$). Известно, что при уменьшении концентрации хемокина MIP-3 α /CCL20 происходит обсеменение кожи условно-патогенной флорой. Не исключено, что при подавлении антимикробной защиты происходит вторичная альтерация дермы и образование аутоантител класса IgG к коллагену и эластину.

Выявлена прямая взаимосвязь между концентрацией аутоантител класса IgG к эластину и уровнем рецепторов TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLA DR+) ($r_s=0,445$), TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLA DR+) ($r_s=0,530$). Известно, что TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLA DR+) являются маркером повреждения собственных тканевых структур, следовательно, при повреждении эластиновых волокон сетчатого слоя дермы усиливается синтез TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLA DR+) рецепторов.

Уровень хемокина IP-10/CXCL10 коррелирует с показателем RANTES/CCL5 ($r_s=0,503$). Оба хемокина имеют одинаковую точку приложения – Th1-лимфоциты и NK-клетки. Таким образом, для миграции данных клеток в очаг поражения, усиливается продукция как IP-10/CXCL10, так и RANTES/CCL5. Хемокин GRO α /CXCL1 активирует миграцию нейтрофилов и моноцитов в очаг поражения, которые в свою очередь синтезируют IP-10/CXCL10 для осуществления антимикробной защиты, что отражается в выявленной корреляционной взаимосвязи между активностью показателей ($r_s=0,499$).

Eotaxin/CCL11 синтезируется для рекрутирования в пораженную кожу эозинофилов и тучных клеток, характеризуя аллергический компонент патогенеза АтД. Однако выявленная его обратная связь с уровнем MIP-3 α /CCL20 ($r_s=-0,522$) и IL-8/CXCL8 ($r_s=-0,530$), показывает, что при уменьшении аллергических реакций

возникает воспалительный процесс, инициированный MIP-3 α /CCL20 и IL-8/CXCL8.

Выявлена обратная корреляционная связь между значениями MIP-1 α /CCL3 и нейтрофилами с недифференцированным ядром ($r_s=-0,601$). Возможно, что активатором для хемокина является ЛПС микроорганизмов и при уменьшении синтеза MIP-1 α /CCL3 лимфоцитами, NK-клетками, инициируется нетоз нейтрофилами с недифференцированным ядром.

Определена корреляционная связь между концентрацией хемокина ENA-78/CXCL5 и эндотелина-1 ($r_s=-0,636$), синтезируемого эндотелиоцитами. Не исключено, что увеличение концентрации эндотелина-1 способствует развитию вазоспазма, ограничивающего очаг поражения. При уменьшении концентрации эндотелина-1, согласно корреляционной связи, усиливается синтез хемокина ENA-78/CXCL5, активирующего миграцию нейтрофилов из сосудистого русла в очаг поражения.

Обратная корреляционная взаимосвязь выявлена между уровнем TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLA DR+) и MIP-3 α /CCL20 ($r_s=-0,486$) и прямая – TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLA DR+) с TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLA DR+) рецепторами ($r_s=0,697$). Возможно, связывание TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLA DR+) рецепторов антигенными структурами микроорганизмов запускает синтез хемокина MIP-3 α /CCL20, уменьшая микробную нагрузку на кожный покров. Чем больше влияние микробиоты на кожу, тем выраженнее воспалительная реакция, больше площадь повреждения кожи и активнее синтез аутоантител класса IgG к эластину и коллагену, которые взаимодействуя с TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLA DR+), являются маркерами аутоиммунного звена патогенеза АтД.

В период обострения и ремиссии в группе подростков с ограниченным АтД не обнаружено достоверных ранговых корреляций Спирмена между одинаковыми переменными (Таблица 29).

Таблица 29 – Ранговые корреляции Спирмена в группе подростков с ограниченным АтД в период ремиссии

Анализируемые переменные		Коэффициент корреляции (p<0,05)
AntiCOL1	AntiELN	0,470
	MCP-1/CCL2	0,446
AntiELN	MCP-1/CCL2	0,476
	RANTES/CCL5	0,446
	Нейтрофилы с недифференцированным ядром	0,564
IP-10/CXCL10	I-TAC/CXCL11	0,561
	Эндотелин-1	0,469
Eotaxin/CCL11	TARC/CCL17	-0,527
	MIP-1 α /CCL3	-0,461
TARC/CCL17	MIG/CXCL9	0,451
	GRO α /CXCL1	0,497
	Эндотелин-1	0,628
MIP-1 α /CCL3	TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+)	0,670
ENA-78/CXCL5	Нейтрофилы с недифференцированным ядром	0,519
MIP-3 α /CCL20	ВНЛ	0,518
	TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+)	0,498
Нейтрофилы с сегментированным ядром	Нейтрофилы с недифференцированным ядром	-0,762
	ВНЛ	-0,468

Выявлена корреляционная связь концентрации аутоантител класса IgG к коллагену I типа с уровнем аутоантител класса IgG к эластину ($r_s=0,470$), что характеризует аутоиммунное звено патогенеза АтД. Интересно, что оба показателя коррелируют с MCP-1/CCL2, который на поздних стадиях воспалительных

процессов активирует фиброобразование. Не исключено, что аутоантитела класса IgG к эластину являются активатором синтеза RANTES/CCL5 фибробластами и формируют готовность нейтрофилов к нетозу. Таким образом, увеличение концентрации аутоантител класса IgG к эластину может запускать хронизацию процесса через продукцию RANTES/CCL5, который усиливает миграцию Th1-лимфоцитов в очаг поражения и стимулирует их к синтезу IFN γ . В свою очередь он активирует синтез IP-10/CXCL10 и I-TAC/CXCL11, между которыми выявлена умеренная корреляционная связь ($r_s=0,561$). Кроме этого, положительная взаимосвязь определена между уровнем IP-10/CXCL10 и эндотелином-1 ($r_s=0,469$), что не только отражает хронизацию процесса, но и характеризует сосудистый компонент в патогенезе АтД.

Обратные умеренные корреляционные взаимосвязи выявлены между концентрациями хемокинов Eotaxin/CCL11 с TARC/CCL17 ($r_s=-0,527$) и MIP-1 α /CCL3 ($r_s=-0,461$). Не исключено, что Eotaxin/CCL11 привлекает в очаг поражения эозинофилы и базофилы для синтеза ими TARC/CCL17, однако после рекрутизации клеток концентрация хемокина Eotaxin/CCL11 уменьшается, а TARC/CCL17 возрастает. Кроме этого, Eotaxin/CCL11 участвует в формировании аллергического компонента патогенеза АтД с последующим повреждением структур кожи, а хемокин MIP-1 α /CCL3 инициирует эпителизацию кожных дефектов.

Определены прямые корреляционные взаимосвязи уровня хемокинов TARC/CCL17 с MIG/CXCL9 ($r_s=0,451$), GRO α /CXCL1 ($r_s=0,497$) и эндотелином-1 ($r_s=0,628$). Возможно, хемокин TARC/CCL17 способствует миграции NK-клеток в очаг поражения и стимулирует их к синтезу IFN γ , активирующего продукцию Th1-лимфоцитами и NK-клетками хемокина MIG/CXCL9, запускающего апоптоз клеток кожи. При этом кератиноциты продуцируют GRO α /CXCL1, обеспечивая миграцию нейтрофилов и экспрессию ВНЛ для элиминации антигенных структур. Возможно, так может протекать цитотоксический тип аллергических реакций при АтД, способствующий реструктуризации дермы и развитию эндотелиальной дисфункции с последующей продукцией эндотелина-1.

Выше перечисленные процессы способствуют размножению условно-патогенной флоры и синтезу ENA-78/CXCL5 кератиноцитами для активации нейтрофилов, что подтверждается выявленным соотношением между концентрацией ENA-78/CXCL5 и количеством нейтрофилов с недифференцированным ядром ($rs=0,519$). При этом нейтрофилы, готовые к нетозу, имеют обратную корреляцию с активностью ВНЛ ($rs=-0,468$) и с уровнем нейтрофилов с сегментированным ядром ($rs=-0,762$), что вполне логично. Увеличение персистенции микроорганизмов на поверхности кожи способствует продукции ВНЛ и MIP-3 α /CCL20, что доказывает корреляционная взаимосвязь не только между их уровнем ($rs=0,518$), но и между концентрацией хемокина MIP-1 α /CCL3 и активностью TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) рецепторов ($rs=0,670$). Возможно, данные показатели в период ремиссии сдерживают микробный фактор, способствующий развитию воспалительных реакций в коже.

Выявлена корреляционная связь между уровнем TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторов и концентрацией хемокина MIP-3 α /CCL20 ($rs=0,498$). Хемокин MIP-3 α /CCL20 способен рекрутировать в очаг поражения моноциты, которые на своей поверхности экспрессируют рецепторы TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+), тропные к аутоантигенам, что отражает формирование аутоиммунного компонента даже в период ремиссии.

У подростков с распространенной формой АтД в период обострения определено гораздо больше корреляционных взаимосвязей, чем при ограниченном кожном процессе. Важно, что независимо от распространенности кожного очага у подростков в период обострения зафиксированы взаимосвязи уровня хемокина Eotaxin/CCL11 с IL-8/CXCL8 ($rs=0,557$) и MIP-3 α /CCL20 ($rs=0,474$), что характеризует вклад аллергического компонента в основу патогенеза АтД (Таблица 30).

Таблица 30 – Ранговые корреляции Спирмена в группе подростков с распространенным АтД в период обострения

Анализируемые переменные	Коэффициент корреляции (p<0,05)	
AntiCOL1	AntiELN	0,566
	TARC/CCL17	0,491
	RANTES/CCL5	0,470
	ENA-78/CXCL5	0,554
	MIP-1 β /CCL4	0,787
AntiELN	IP-10/CXCL10	0,493
IL-8/CXCL8	Eotaxin/CCL11	0,557
	TARC/CCL17	0,476
	MIP-1 α /CCL3	0,682
	MIP1 β /CCL4	0,535
Eotaxin/CCL11	TARC/CCL17	0,624
	MIP-1 α /CCL3	0,654
	MIG/CXCL9	0,547
	MIP-3 α /CCL20	0,474
	IP-10/CXCL10	0,548
TARC/CCL17	RANTES/CCL5	0,500
	MIP-1 α /CCL3	0,631
	ENA-78/CXCL5	0,451
	MIP-3 α /CCL20	0,598
	I-TAC/CXCL11	0,667
MIP-1 α /CCL3	MCP-1/CCL2	0,502
	GRO α /CXCL1	0,470
	MIP-1 β /CCL4	0,523

ENA-78/CXCL5	MIP-3 α /CCL20	0,453
	GRO α /CXCL1	0,699
	I-TAC/CXCL11	0,478
	RANTES/CCL5	0,461
Нейтрофилы с недифференцированным ядром	MIP-3 α /CCL20	-0,505
	TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+)	-0,447

Выявлена корреляционная взаимосвязь между концентрациями аутоантител класса IgG к коллагену I типа и аутоантител класса IgG к эластину ($r_s=0,566$), что вполне естественно, так как эластин и коллаген формируют внеклеточный матрикс дермы. Чем больше аутоантител класса IgG к эластину, тем активнее синтезируется хемокин IP-10/CXCL10 Th1-лимфоцитами ($r_s=0,493$). Также определены прямые корреляционные взаимоотношения активности аутоантител класса IgG к коллагену I типа с концентрацией TARC/CCL17 ($r_s=0,491$), RANTES/CCL5 ($r_s=0,470$), ENA-78/CXCL5 ($r_s=0,554$), MIP-1 β /CCL4 ($r_s=0,787$). Не исключено, что при синтезе аутоантител класса IgG к коллагену I типа активируются Т-лимфоциты для продукции хемокинов RANTES/CCL5 и TARC/CCL17, которые не только рекрутируют эозинофилы, моноциты и базофилы в очаг поражения, но и стимулируют синтез хемокинов ENA-78/CXCL5 и MIP-1 β /CCL4 для миграции нейтрофилов в патологически измененные участки кожи, при этом образованные ВНЛ способны инактивировать аутоантитела класса IgG к структурам дермы. Известно, что нейтрофилы могут на своей поверхности экспрессировать рецепторы для IL-8/CXCL8, являющегося провоспалительным цитокином. Выявленные корреляционные связи уровня IL-8/CXCL8 с концентрацией хемокинов Eotaxin/CCL11 ($r_s=0,557$), TARC/CCL17 ($r_s=0,476$), MIP-1 α /CCL3 ($r_s=0,682$), MIP-1 β /CCL4 ($r_s=0,535$) указывают на связь воспалительного и аллергического звеньев патогенеза АД.

Интересные прямые корреляционные взаимосвязи выявлены у подростков между уровнем хемокинов Eotaxin/CCL11 и TARC/CCL17 ($r_s=0,624$), MIP-1 α /CCL3 ($r_s=0,654$), MIG/CXCL9 ($r_s=0,547$), MIP-3 α /CCL20 ($r_s=0,474$), IP-10/CXCL10 ($r_s=0,548$). Возможно, что хемокин Eotaxin/CCL11 рекрутирует в зону поражения эозинофилы, синтезирующие хемокин MIG/CXCL9, обладающий функциональной связью с IP-10/CXCL10, проявляющейся общим влиянием на Th1-лимфоциты. Однако с другой стороны Eotaxin/CCL11 способствует миграции Th2-лимфоцитов и активирует синтез ими хемокинов TARC/CCL17 и MIP-1 α /CCL3, способствующих увеличению NK-клеток и моноцитов в очаге поражения, продуцирующих MIP-3 α /CCL20, а он в свою очередь имеет прямую взаимосвязь с TARC/CCL17 ($r_s=0,598$). Однако определены другие прямые корреляционные взаимосвязи уровня TARC/CCL17 с RANTES/CCL5 ($r_s=0,500$), MIP-1 α /CCL3 ($r_s=0,631$), ENA-78/CXCL5 ($r_s=0,451$), I-TAC/CXCL11 ($r_s=0,667$). Не исключено, что хемокин RANTES/CCL5 способствует миграции в очаг поражения Th1-лимфоцитов, которые синтезируют IFN γ и хемокин I-TAC/CXCL11. В ответ усиливается хемотаксис Th2-лимфоцитов, NK-клеток, базофилов и эозинофилов, продуцирующих TARC/CCL17. Не исключено, что NK-клетки, синтезирующие MIP-1 α /CCL3, а эозинофилы, продуцирующие хемокин ENA-78/CXCL5, могут опосредованно увеличивать концентрацию TARC/CCL17.

В очаге поражения В-лимфоциты синтезируют хемокин MIP-1 α /CCL3, способствующий продукции IgE, и совместно с хемокином MCP-1/CCL2, активирующим тучные клетки для дегрануляции, усиливают аллергическое воспаление. Возможно, продуцируемый кератиноцитами хемокин GRO α /CXCL1 и синтезированный В-лимфоцитами MIP-1 β /CCL4 рекрутируют моноциты и нейтрофилы в очаг поражения. Данная патогенетическая связь подтверждается корреляционными взаимоотношениями концентраций MIP-1 α /CCL3 с MCP-1/CCL2 ($r_s=0,502$), GRO α /CXCL1 ($r_s=0,470$), MIP-1 β /CCL4 ($r_s=0,523$).

Важность влияния условно-патогенной микрофлоры на формирование АтД подтверждается корреляционной взаимосвязью уровня хемокинов ENA-78/CXCL5 с MIP-3 α /CCL20 ($r_s=0,453$), GRO α /CXCL1 ($r_s=0,699$), I-TAC/CXCL11 ($r_s=0,478$),

RANTES/CCL5 ($rs=0,461$). Не исключено, что при изменении микробиоты моноцитами продуцируется RANTES/CCL5, который активирует эозинофилы для синтеза ENA-78/CXCL5 с целью рекрутирования нейтрофилов. Кроме этого, хемокины $GRO\alpha/CXCL1$, I-TAC/CXCL11, $MIP-3\alpha/CCL20$ также могут способствовать миграции нейтрофилов в очаг поражения. При этом, чем больше нейтрофилов в патологическом очаге, тем меньше синтезируется $MIP-3\alpha/CCL20$ для их миграции ($rs=-0,505$) и тем меньше рецепторов TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) нужно для выявления микробных агентов ($rs=-0,447$).

В период ремиссии распространенной формы АтД у подростков важную роль играют корреляционные взаимосвязи нейтрофилов и нетоз, что отражает не только влияние микробного фактора, но и аутоиммунных реакций (Таблица 31).

Таблица 31 – Ранговые корреляции Спирмена в группе подростков с распространенным АтД в период ремиссии

Анализируемые переменные		Коэффициент корреляции ($p<0,05$)
AntiELN	$MIP-3\alpha/CCL20$	-0,505
	Нейтрофилы с сегментированным ядром	0,553
	ВНЛ	-0,517
RANTES/CCL5	$GRO\alpha/CXCL1$	-0,500
$MIP-3\alpha/CCL20$	$GRO\alpha/CXCL1$	0,451
	$MIP-1\beta/CCL4$	0,569
I-TAC/CXCL11	ВНЛ	-0,444
TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+)	α -дефензины	0,616
Нейтрофилы с сегментированным ядром	ВНЛ	-0,826
	Eotaxin/CCL11	0,480

Нейтрофилы с недифференцированным ядром	MIP-1 α /CCL3	0,461
	MIP-1 β /CCL4	0,503

Концентрация аутоантител класса IgG к эластину имеет прямую корреляционную связь с активностью нейтрофилов с сегментированным ядром ($rs=0,553$) и обратные связи с уровнем MIP-3 α /CCL20 ($rs=-0,505$) и ВНЛ ($rs=-0,517$). Не исключено, что в ремиссию заболевания, даже при отсутствии клинических симптомов, в патогенезе АтД участвуют микробные триггеры, на инактивацию которых направлены MIP-3 α /CCL20 и ВНЛ. Показательно, что корреляционная взаимосвязь между количеством нейтрофилов, готовых к экспрессии ВНЛ, выявлена с уровнем хемокинов MIP-1 α /CCL3 ($rs=0,461$) и MIP-1 β /CCL4 ($rs=0,503$), синтезирующихся при влиянии ЛПС бактерий и стимулирующих миграцию нейтрофилов.

Хемокин Eotaxin/CCL11 обеспечивает миграцию эозинофилов, синтезирующих соответствующие цитокины, формируя аллергическое воспаление с последующим повреждением кератиноцитов и рекрутизацией нейтрофилов ($rs=0,480$). Не исключено, что большое влияние на миграцию нейтрофилов оказывают хемокины MIP-3 α /CCL20, GRO α /CXCL1, MIP-1 β /CCL4, что отражается в корреляционных взаимоотношениях между уровнем MIP-3 α /CCL20 с GRO α /CXCL1 ($rs=0,451$) и MIP-1 β /CCL4 ($rs=0,569$). Обратная корреляционная взаимосвязь выявлена между концентрацией GRO α /CXCL1 и RANTES/CCL5 ($rs=-0,500$), не исключено, что при регрессе аллергического воспаления активируется миграция нейтрофилов с последующим нетозом и образованием ВНЛ. Данное предположение подтверждается обратным корреляционным соотношением между уровнем I-TAC/CXCL11 и ВНЛ ($rs=-0,444$). Учитывая, что к нетозу готовы нейтрофилы с недифференцированным ядром, то обратная сильная корреляционная связь между ВНЛ и нейтрофилами с сегментированным ядром ($rs=-0,826$) вполне закономерна.

При патологическом влиянии условно-патогенной микрофлоры происходит активация продукции антимикробных пептидов – α -дефензинов, а при пролонгировании воспалительных реакций повреждаются клеточные структуры дермы и на моноцитах экспрессируются TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторы. Данное звено патогенеза подтверждается корреляционной зависимостью между концентрацией α -дефензинов и уровнем TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) ($r_s=0,616$).

У взрослых с ограниченным АтД в период обострения выявлена прямая умеренная корреляционная связь между уровнем α -дефензинов и ВНЛ ($r_s=0,485$), характеризующая влияние микробного фактора на формирование клинической картины дерматоза. Условно-патогенная микрофлора на поверхности кожи инициирует воспалительную реакцию, что подтверждается корреляционной связью концентрации α -дефензинов с IL-8/CXCL8 ($r_s=0,522$). При этом инициируется миграция нейтрофилов в очаг поражения хемокином MIP-1 β /CCL4 ($r_s=0,569$) и чем больше нейтрофилов с недифференцированным ядром, тем меньше нейтрофилов, имеющих сегментированное ядро, что отражено в обратной корреляционной связи между их уровнем ($r_s=-0,489$) (Таблица 32).

Таблица 32 – Ранговые корреляции Спирмена в группе взрослых с ограниченным АтД в период обострения

Анализируемые переменные		Коэффициент корреляции ($p<0,05$)
AntiCOL3	GRO α /CXCL1	-0,464
	MIP-1 β /CCL4	-0,460
AntiELN	I-TAC/CXCL11	0,448
	AntiCOL1	0,559
MCP-1/CCL2	MIP-1 α /CCL3	-0,445
I-TAC/CXCL11	Эндотелин-1	0,446
	RANTES/CCL5	-0,577

МIP-1 β /CCL4	Нейтрофилы с недифференцированным ядром	0,569
α -дефензины	ВНЛ	0,485
	IL-8/CXCL8	0,522
Эндотелин-1	Нейтрофилы с сегментированным ядром	0,496
Нейтрофилы с сегментированным ядром	Нейтрофилы с недифференцированным ядром	-0,489

Уровень хемокина MCP-1/CCL2, стимулирующего тучные клетки к дегрануляции, имеет обратную корреляционную взаимосвязь с концентрацией хемокина MIP-1 α /CCL3 ($r_s=-0,445$), рекрутирующего нейтрофилы в очаг поражения кожи. Такое соотношение характеризует уменьшение проявлений аллергического звена патогенеза и активацию альтерации.

Вполне естественно, что при повреждении волокон дермы образуются аутоантитела класса IgG к коллагену и эластину, о чем свидетельствует положительная умеренная корреляционная связь между их уровнем ($r_s=0,559$). Возможно, что хемокины GRO α /CXCL1 и MIP-1 β рекрутируют нейтрофилы, стимулируя экспрессию ВНЛ для инактивации аутоантител класса IgG к коллагену. Таким образом, чем больше продуцируется GRO α /CXCL1 и MIP-1 β /CCL4, тем меньше аутоантител класса IgG к коллагену вступит в патологические реакции, что отражено в корреляционных взаимоотношениях между ними ($r_s=-0,464$) и ($r_s=-0,460$) соответственно. Возможно, усилить образование аутоантител класса IgG к эластину способен хемокин I-TAC/CXCL11 ($r_s=0,448$), активируя миграцию иммунокомпетентных клеток, участвующих во втором типе аллергических реакций.

Интересная обратная умеренная корреляционная связь выявлена между уровнем хемокинов I-TAC/CXCL11 и RANTES/CCL5 ($r_s=-0,577$) при обострении ограниченной формы АД у взрослых. Хемокин I-TAC синтезируется Th1-

лимфоцитами, а RANTES/CCL5 способствует их миграции и активации синтеза I-TAC/CXCL11. Таким образом, чем меньше концентрация I-TAC/CXCL11, тем выше должен быть уровень RANTES/CCL5 для рекрутирования Th1-лимфоцитов. Не исключено, что в очаге поражения хемокин I-TAC/CXCL11 рекрутирует NK-клетки, способствуя развитию воспаления и эндотелиальной дисфункции, что отражается в корреляционной зависимости между уровнем I-TAC/CXCL11 и эндотелина-1 ($rs=0,446$). И вполне естественно, что при развитии данных патологических реакций активируется миграция нейтрофилов. Данное звено патогенеза находит подтверждение в корреляционной связи между уровнем эндотелина-1 и количества нейтрофилов с сегментированным ядром ($rs=0,496$).

В стадию ремиссии ограниченной формы АтД у взрослых выявлено больше корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями, чем в период обострения заболевания (Таблица 33).

Таблица 33 – Ранговые корреляции Спирмена в группе взрослых с ограниченным АтД в период ремиссии

Анализируемые переменные		Коэффициент корреляции ($p<0,05$)
AntiCOL1	AntiELN	0,615
	MIP-1 β /CCL4	0,472
	Эндотелин-1	0,469
AntiCOL3	IP-10/CXCL10	0,464
	TARC/CCL17	0,470
AntiELN	IL-8/CXCL8	0,491
	MIP-1 β /CCL4	0,630
	Эндотелин-1	0,490
IP-10/CXCL10	MIG/CXCL9	0,452
	GRO α /CXCL1	0,481

Eotaxin/CCL11	MCP-1/CCL2	0,509
	ENA-78/CXCL5	0,545
	MIP-1 β /CCL4	0,527
	TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+)	0,455
	α -дефензины	0,457
MCP-1/CCL2	ENA-78/CXCL5	0,572
	GRO α /CXCL1	0,475
	MIP-1 β /CCL4	0,566
	ВНЛ	-0,556
ENA-78/CXCL5	MIP-1 β /CCL4	0,521
	α -дефензины	0,524
	ВНЛ	-0,548
MIP-3 α /CCL20	Нейтрофилы с сегментированным ядром	-0,493
	ВНЛ	0,470
I-TAC/CXCL11	GRO α /CXCL1	0,444
	MIP-1 α /CCL3	0,544
α -дефензины	ВНЛ	-0,526
Нейтрофилы с сегментированным ядром	Нейтрофилы с недифференцированным ядром	-0,762
	ВНЛ	-0,468

Примечательно, что при отсутствии клинически видимых проявлений заболевания как на местном, так и на системном уровне происходят взаимодействия между изучаемыми показателями. Важным отражением аутоиммунного звена патогенеза АтД является корреляционная взаимосвязь между концентрациями аутоантител класса IgG к коллагену, аутоантител класса IgG к эластину ($rs=0,615$) и другими БАВ. Определена прямая корреляционная связь

уровня хемокина MIP-1 β /CCL4 с концентрацией аутоантител класса IgG к коллагену I типа ($rs=0,472$) и эластину ($rs=0,630$). Продукция MIP-1 β /CCL4 запускается эндотоксинами бактерий, формирующими микробиоту кожи у пациентов с АтД. По данным литературы, хемокин MIP-1 β /CCL4 является медиатором клеточно-опосредованных реакций, способствуя миграции в очаг поражения не только моноцитов, но и NK-клеток. Данный вид клеток имеет сродства к IgG, которым представлены аутоантитела к коллагену и эластину. Не исключено, что при взаимодействии NK-клеток с иммунным комплексом в виде аутоантител класса IgG к коллагену и эластину непосредственно с коллагеном и эластином может запускаться цитотоксический тип аллергических реакций. Учитывая особенности кровоснабжения дермы, возможно, что чем больше повреждаются коллагеновые и эластиновые волокна, тем более выражен сосудистый компонент в патогенезе АтД, что подтверждается прямой корреляционной связью между уровнем эндотелина-1 и аутоантител класса IgG к эластину ($rs=0,490$) и коллагену I типа ($rs=0,469$), а клинически проявляется белым дермографизмом даже в стадию ремиссии. Соответственно, чем больше повреждается эластин и синтезируются аутоантитела класса IgG, тем выраженнее становится воспалительная реакция, что характеризует прямая корреляционная взаимосвязь между количеством цитокина IL-8/CXCL8 и аутоантител класса IgG к эластину ($rs=0,491$). Аналогичным механизмом можно обосновать корреляционную взаимосвязь между концентрацией аутоантител класса IgG к коллагену III типа с уровнем хемокинов IP-10/CXCL10 ($rs=0,464$) и TARC/CCL17 ($rs=0,470$). В свою очередь, хемокин IP-10/CXCL10 имеет прямые умеренные корреляционные связи с показателями MIG/CXCL9 ($rs=0,452$) и GRO α /CXCL1 ($rs=0,481$). Не исключено, что хемокин IP-10/CXCL10 способствует миграции NK-клеток в очаг поражения и стимулирует их к синтезу IFN γ , активирующего продукцию Th1-лимфоцитами и NK-клетками хемокина MIG/CXCL9, запускающего апоптоз клеток. При этом кератиноциты продуцируя GRO α /CXCL1, обеспечивают миграцию нейтрофилов и экспрессию ВНЛ для элиминации антигенных структур.

В ходе исследования были определены корреляционные взаимосвязи уровня хемокина Eotaxin/CCL11 с концентрацией MCP-1/CCL2 ($r_s=0,509$), ENA-78/CXCL5 ($r_s=0,545$), MIP-1 β /CCL4 ($r_s=0,527$), TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) ($r_s=0,455$), α -дефензинов ($r_s=0,457$). Не исключено, что эозинофилы синтезируют Eotaxin/CCL11 и MCP-1/CCL2 способствуют миграции эозинофилов и Th2-лимфоцитов, приводя к дегрануляции тучных клеток. Кроме этого, они продуцируют хемокин ENA-78/CXCL5 для рекрутизации нейтрофилов с последующим синтезом α -дефензинов и ВНЛ, что подтверждается корреляционными связями между концентрацией ENA-78/CXCL5 с уровнем MIP-1 β /CCL4 ($r_s=0,521$), α -дефензинов ($r_s=0,524$) и ВНЛ ($r_s=-0,548$). Соответственно, чем больше продуцируется антимикробных пептидов, тем меньше ВНЛ ($r_s=-0,526$). Хемокин MIP-1 β /CCL4 усиливает миграцию не только нейтрофилов, но и моноцитов с последующей экспрессией TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+). Данный механизм подтверждают и другие корреляционные связи уровня MCP-1/CCL2 с концентрацией ENA-78/CXCL5 ($r_s=0,572$), GRO α /CXCL1 ($r_s=0,475$), MIP-1 β /CCL4 ($r_s=0,566$), ВНЛ ($r_s=-0,556$).

Выявлены корреляционные связи уровня I-TAC/CXCL11 с концентрацией GRO α /CXCL1 ($r_s=0,444$) и MIP-1 α /CCL3 ($r_s=0,544$). Не исключено, что хемокин I-TAC/CXCL11 при участии IFN γ рекрутирует НК-клетки в дерму с последующей продукцией MIP-1 α /CCL3, который совместно с GRO α /CXCL1 способствует миграции нейтрофилов с сегментированным ядром. При этом MIP-3 α /CCL20 имеет отрицательную умеренную корреляционную связь с данным видом клеток ($r_s=-0,493$) и, возможно, рекрутирует нейтрофилы с недифференцированным ядром для экспрессии ВНЛ ($r_s=0,470$), что отражается в сильной отрицательной корреляционной связи между количеством нейтрофилов с сегментированным ядром и нейтрофилов с недифференцированным ядром ($r_s=-0,762$) и в умеренной отрицательной связи с уровнем ВНЛ ($r_s=-0,468$).

В период обострения распространенной формы АтД у взрослых выявлены не только корреляционные связи между концентрацией аутоантител класса IgG к коллагену I и III типов ($r_s=0,669$), но и другими БАВ. Интересно, что количество

аутоантител класса IgG к коллагену I и III типа коррелируют с концентрацией хемокинов MIP-1 β /CCL4, MIP-3 α /CCL20 и ENA-78/CXCL5, стимулирующими миграцию нейтрофилов и экспрессию ВНЛ для инактивации соответствующих аутоантител. При этом зафиксированы корреляционные связи между уровнем ENA-78/CXCL5 и MIP-3 α /CCL20 ($r_s=0,541$). Не исключено, что это способствует синтезу цитокина IL-8/CXCL8, что подтверждается корреляцией не только с образованием аутоантител класса IgG к коллагену I типа ($r_s=0,446$), концентрацией хемокинов ENA-78/CXCL5 ($r_s=0,547$) и MIP-3 α /CCL20 ($r_s=0,628$), но и уровнем GRO α /CXCL1 ($r_s=0,619$) и MIP-1 α /CCL3 ($r_s=0,648$), которые также участвуют в миграции нейтрофилов. Соответственно, чем выраженнее воспаление, тем больше поврежденных клеточных структур в очаге поражения и тем больше экспрессия TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+), что показывает их корреляционная связь с уровнем IL-8/CXCL8 ($r_s=0,488$) (Таблица 34).

Таблица 34 – Ранговые корреляции Спирмена в группе взрослых с распространенным АтД в период обострения

Анализируемые переменные		Коэффициент корреляции ($p<0,05$)
AntiCOL1	AntiCOL3	0,669
	ENA-78/CXCL5	0,577
	MIP-3 α /CCL20	0,726
	MIP-1 β /CCL4	0,456
AntiCOL3	IL-8/CXCL8	0,446
	MIP-1 α /CCL3	0,461
	MIP-3 α /CCL20	0,541
IL-8/CXCL8	MIP-1 α /CCL3	0,648
	ENA-78/CXCL5	0,547
	MIP-3 α /CCL20	0,628

	GRO α /CXCL1	0,619
	TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+)	0,488
IP-10/CXCL10	Eotaxin/CCL11	0,644
	I-TAC/CXCL11	0,522
MCP-1/CCL2	MIP-1 α /CCL3	0,650
	GRO α /CXCL1	0,482
	MIP-1 β /CCL4	0,464
MIP-1 α /CCL3	GRO α /CXCL1	0,494
	TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+)	0,515
MIP-3 α /CCL20	ENA-78/CXCL5	0,541
TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+)	GRO α /CXCL1	0,494
I-TAC/CXCL11	Eotaxin/CCL11	0,522
	RANTES/CCL5	0,455
	MIP-1 β /CCL4	0,484
TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+)	ВНЛ	-0,635
TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+)	Нейтрофилы с недифференцированным ядром	-0,477

Не исключено, что цитотоксическому типу аллергических реакций в патогенезе АД в виде активации миграции НК-клеток и синтеза IFN γ способствуют хемокины IP-10/CXCL10, Eotaxin/CCL11, I-TAC/CXCL11, RANTES/CCL5 и MIP-1 β /CCL4. Это подтверждается выявленными корреляционными связями концентрации IP-10/CXCL10 с уровнем Eotaxin/CCL11

(rs=0,644) и I-TAC/CXCL11 (rs=0,522), а также I-TAC/CXCL11 и Eotaxin/CCL11 (rs=0,522), RANTES/CCL5 (rs=0,455) и MIP-1 β /CCL4 (rs=0,484).

Судя по корреляционным взаимоотношениям в период обострения тесно связана миграция нейтрофилов, NK-клеток и аллергический компонент в виде синтеза гистамина. Возможно, хемокины GRO α /CXCL1, MIP-1 α /CCL3 и MIP-1 β /CCL4 рекрутируют нейтрофилы и моноциты в очаг поражения с последующим синтезом ими MCP-1/CCL2, который не только запускает дегрануляцию тучных клеток, но и активирует миграцию NK-клеток. При этом нейтрофилы и моноциты способны экспрессировать TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) и TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторы. Вполне закономерна обратная корреляционная связь уровня TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) и ВНЛ (rs=-0,635), TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) и нейтрофилов с недифференцированным ядром (rs=-0,477). Чем больше нейтрофилов с сегментированным ядром и ВНЛ, которые элиминируют микробных триггеров и аутоантигены, тем меньше Толл-подобных рецепторов нужно для их верификации.

В период ремиссии в группе взрослых с распространенной формой АтД вполне закономерна взаимосвязь между концентрацией аутоантител класса IgG к коллагену I типа и значением хемокина MIG/CXCL9 (rs=0,486). Не исключено, что при образовании преципитирующих иммунных комплексов коллагена с аутоантителами класса IgG к коллагену, к которым NK-клетки проявляют сродство, синтезируется IFN γ , запуская пролиферацию Th1-лимфоцитов и продукцию хемокина MIG/CXCL9, усиливающего апоптотические реакции (Таблица 35).

Таблица 35 – Ранговые корреляции Спирмена в группе взрослых с распространенным АтД в период ремиссии

Анализируемые переменные		Коэффициент корреляции (p<0,05)
AntiCOL1	MIG/CXCL9	0,486
AntiCOL3	RANTES/CCL5	0,562

	TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+)	-0,463
AntiELN	IL-8/CXCL8	0,529
Нейтрофилы с недифференцированным ядром	MCP-1/CCL2	0,500
	I-TAC/CXCL11	0,546
MIP-3 α /CCL20	MIG/CXCL9	0,487
	I-TAC/CXCL11	0,473
	MIP-1 β /CCL4	0,590
TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+)	ENA-78/CXCL5	0,503
	RANTES/CCL5	0,516
Нейтрофилы с сегментированным ядром	ВНЛ	-0,826

В период ремиссии даже при отсутствии клинических проявлений АтД выявлены корреляционные связи уровня аутоантител класса IgG к коллагену III типа с концентрацией хемокина RANTES/CCL5 ($rs=0,562$) и количеством TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) рецепторов ($rs=-0,463$). Не исключено, что хемокин RANTES/CCL5 рекрутирует NK-клетки в дермальный слой кожи, где сконцентрированы аутоантитела класса IgG к коллагену III типа, характеризующие формирование цитотоксического типа аллергических реакций. Аутоантитела являются основным лигандом для TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторов и вполне логична обнаруженная отрицательная умеренная корреляционная взаимосвязь с уровнем TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+), тропных к микробным лигандам, и положительная между концентрациями RANTES/CCL5 и TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) ($rs=0,516$). При этом выраженность воспалительных реакций будет напрямую зависеть от концентрации аутоантител, что находит подтверждение в соотношении аутоантител класса IgG к эластину с IL-8/CXCL8 ($rs=0,529$).

Известно, что хемокин MCP-1/CCL2 усиливает фагоцитарную активность и угнетает апоптотические реакции клеток. Таким образом, не исключено, что корреляционная связь между концентрацией MCP-1/CCL2 и количеством нейтрофилов с недифференцированным ядром ($r_s=0,500$) свидетельствует о том, что в период ремиссии на продолжительность жизни нейтрофила и его защитные функции оказывает влияние хемокин MCP-1/CCL2.

Выявлен ряд корреляционных связей концентрации MIP-3 α /CCL20 с уровнем MIG/CXCL9 ($r_s=0,487$), I-TAC/CXCL11 ($r_s=0,473$) и MIP-1 β /CCL4 ($r_s=0,590$). Возможно, синтезированный Th1-лимфоцитами хемокин I-TAC/CXCL11, рекрутирующий В-лимфоциты и способствующий дегрануляции тучных клеток, участвует в формировании аллергического воспаления. При этом синтезированный под влиянием IFN γ хемокин MIG/CXCL9, усиливает апоптоз клеток и вместе с MIP-1 β /CCL4 активирует миграцию нейтрофилов.

Показательным маркером аутоиммунных процессов в период ремиссии являются рецепторы TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+), тропные к аутоантигенам кожи. Выявленная корреляционная связь между уровнем хемокина ENA-78/CXCL5, инициирующим миграцию нейтрофилов, и количеством TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторов, обосновывает аутоиммунный компонент патогенеза АтД даже при отсутствии видимых клинических кожных симптомов.

И вполне естественной является отрицательная сильная корреляционная взаимосвязь количества нейтрофилов с сегментированным ядром и уровня ВНЛ ($r_s=-0,826$), так как готовые к нетозу нейтрофилы имеют недифференцированное ядро.

Математическая модель исследования

В результате проведенного исследования в ходе пошагового подбора переменных, были выбраны показатели TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) и

ENA-78/CXCL5, так как они имеют достоверные коэффициенты: -0,1713 ($p=0,00183$) и 0,005755 ($p=0,0596$) соответственно (Таблица 36).

Таблица 36 – Прогностическое значение показателей в многофакторной математической модели расчета шанса развития рецидивов АтД

Переменные	Коэффициент	Стандартная ошибка	Хи-Квадрат Вальда	P=	Доверительный интервал [95%CI]
Intercept	3,156	1,565	4,066	0,0438	23.5 [1.65-1080]
`TLR-4`	-0,1713	0,0549	9,71	0,00183	0.843 [0.733-0.918]
`ENA-78`	0,005755	0,00305	3,549	0,0596	1.01 [1-1.01]

Для оценки статистической значимости отношения шансов был рассчитан доверительный интервал для показателей TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) и ENA-78/CXCL5 с определением верхней и нижней границ, что представлено на рисунке 70.

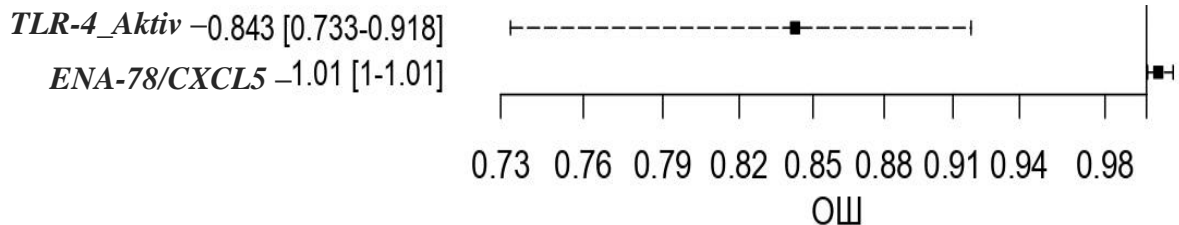


Рисунок 70 – Показатель отношения шансов и доверительного интервала переменных TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) и ENA-78/CXCL5

На основании полученных результатов исследования была построена формула математической модели прогнозирования риска развития рецидива АтД: $K_{np} = 1 / (1 + e^{-(3,156 - 0,171 * TLR4 + 0,006 * ENA78)})$, где: K_{np} – прогностический коэффициент риска развития рецидива атопического дерматита; e – экспонента = 2,718; значение 3,156 – свободный коэффициент (intercept); значение 0,171 – доверительный коэффициент для TLR-4; TLR-4 – уровень толл-подобных рецепторов 4 типа на моноцитах в цельной крови (%); значение 0,006 – доверительный коэффициент ENA78; ENA78 – концентрация эпителиального пептида, активирующего

нейтрофилы (пг/мл). При значении прогностического коэффициента $K_{np} \geq 0,46$ – прогнозируют высокий риск развития рецидива атопического дерматита, при значении $K_{np} < 0,46$ – прогнозируют низкий риск развития рецидива заболевания. Таким образом, при увеличении концентрации ENA-78/CXCL5 на одну единицу измерения риск рецидива увеличивается в $e^{0,006} = 1,01$ раза, однако риск развития обострения заболевания уменьшается в $e^{0,171} = 1,19$ раз при увеличении уровня TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) на одну единицу измерения.

Для расчета показателей информативности и качества данной математической модели применялся ROC-анализ, в основе которого рассчитывались показатели чувствительности и специфичности. По результатам ROC-анализа показатель специфичности составил 80,0% ($Sp=80,0\%$), чувствительности – 95,0% ($Se=95,0\%$) в соответствии с рисунком 71.

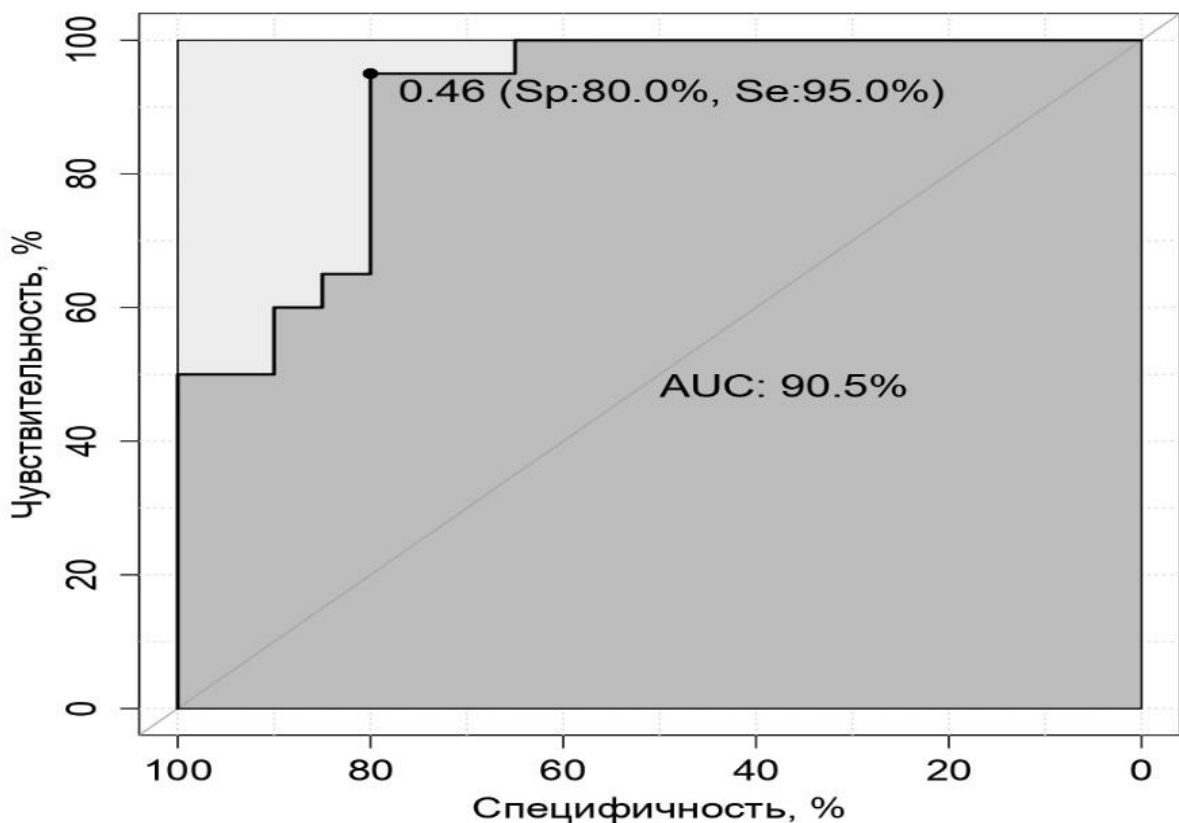


Рисунок 71 – Результаты ROC-анализа в графическом варианте

Показатель чувствительности равный 95,0% свидетельствует о высокой прогностической функции модели, что позволяет ее использовать на ранних стадиях развития АД. Показатель специфичности равный 80,0% свидетельствует

о точности математической модели и возможности ее применения для контроля эффективности терапии АтД. Таким образом, диагностическая эффективность построенной математической модели составляет 90,5%.

Исходя из полученных данных, математически подтверждено, что в основе патогенеза АтД лежит не только реактивный тип аллергических реакций, но и аутоиммунное звено. Данная модель может быть использована для прогнозирования риска развития рецидива АтД и определения эффективности проводимой терапии.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

На сегодняшний день основа патогенеза АтД сводится к генетическим и иммунным нарушениям [3, 7, 10, 81, 211, 233, 352, 435]. Считается, что в основе дерматоза лежит сенсibilизация к различным триггерным факторам и аллергическая реакция реагинового типа [2, 4, 10, 210, 212, 217, 233, 240, 464]. Однако для первого типа аллергических реакций характерны клинические проявления в виде мономорфных элементов, а при АтД наблюдается абсолютный полиморфизм высыпаний [8, 22, 23, 31, 81, 135, 138, 244]. Более того, у части пациентов с АтД кожный зуд не купируется антигистаминными препаратами, что также свидетельствует о том, что в основе заболевания лежат другие, неизвестные механизмы [24, 44, 61, 133, 356]. В современных литературных источниках представлены лишь предположения об алгоритмах трансформации заболевания в хроническую форму, однако описание механизмов хронизации кожного процесса полностью отсутствует [93, 152, 162, 426].

В основе механизма развития АтД лежат известные генетические дефекты и условные факторы, которые способствуют формированию сенсibilизации к триггерам, запуская реагиновый тип аллергических реакций [1, 10, 11, 107, 152, 202, 458]. В последующем активируются В-лимфоциты, синтезируя IgE, который, взаимодействуя с мембранными рецепторами тучных клеток, стимулирует их дегрануляцию [1, 10, 15, 160, 194, 464]. В результате высвобождаются гранулы гистамина, серотонина, метаболиты арахидоновой кислоты и другие БАВ, что способствует формированию местного воспалительного процесса в коже [228, 233, 240, 243, 278, 310, 331, 427]. В патологическом очаге увеличивается концентрация хемокинов MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-3 α /CCL20, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, IL-8/CXCL8, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, эндотелина-1, Толл-

подобных рецепторов, α -дефензинов и ВНЛ [47, 48, 49, 50, 51, 54, 55, 56, 57, 60, 61, 62, 122, 174, 176, 381, 382]. Таким образом, формируется вторичная альтерация с повреждением коллагеновых и эластиновых волокон и образованием аутоантител класса IgG к эластину и коллагену I и III типов [26, 53, 141]. Синтез аутоантител класса IgG к собственным клеточным структурам является маркером как цитотоксического, так и иммунокомплексного типов аллергических реакций, а образовавшиеся циркулирующие и преципитирующие иммунные комплексы вызывают пролонгацию воспаления [1, 64, 193].

Не исключено, что БАВ, образованные при дегрануляции тучных клеток, хемокины MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-3 α /CCL20, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, IL-8/CXCL8, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, эндотелин-1, Толл-подобные рецепторы, α -дефензины, ВНЛ, аутоантитела к коллагену I и III типов, эластину оказывают влияние как в очаге поражения, так и на системном уровне в виде формирования не только воспалительных реакций, кожного зуда, белого дермографизма, но и иммунного повреждения тканей циркулирующими (ЦИК) и преципитирующими иммунными комплексами (ПИК). Выявленная низкая концентрация аутоантител класса IgG к коллагену и эластину в кожном экссудате доказывает их быстрое вступление в патологические реакции с образованием ПИК [26, 53].

Если подробно рассматривать механизм хронизации АД, то не исключено, что к поврежденным при аллергическом воспалении коллагеновым и эластиновым волокнам образуются соответствующие аутоантитела класса IgG, сродством к которым обладают НК-клетки [35, 64, 73, 171]. При этом кератиноциты под влиянием ЛПС микроорганизмов продуцируют хемокины IP-10/CXCL10 и TARC/CCL17, усиливающие не только миграцию естественных киллеров и синтез IFN γ , но и формирование гиперреактивности кожи, что подтверждается выявленными корреляционными связями даже при отсутствии кожных симптомов заболевания. Влияя на наивные Т-лимфоциты, IFN γ способствует их дифференцировке в Th1-лимфоциты, которые синтезируют MIG/CXCL9,

активируют апоптоз кератиноцитов, клинически проявляющийся шелушением и сухостью кожи. Таким образом, базируясь на полученные в ходе исследования данные и выявленные между показателями корреляционные связи, представлена схема патогенеза АтД (Рисунок 72).

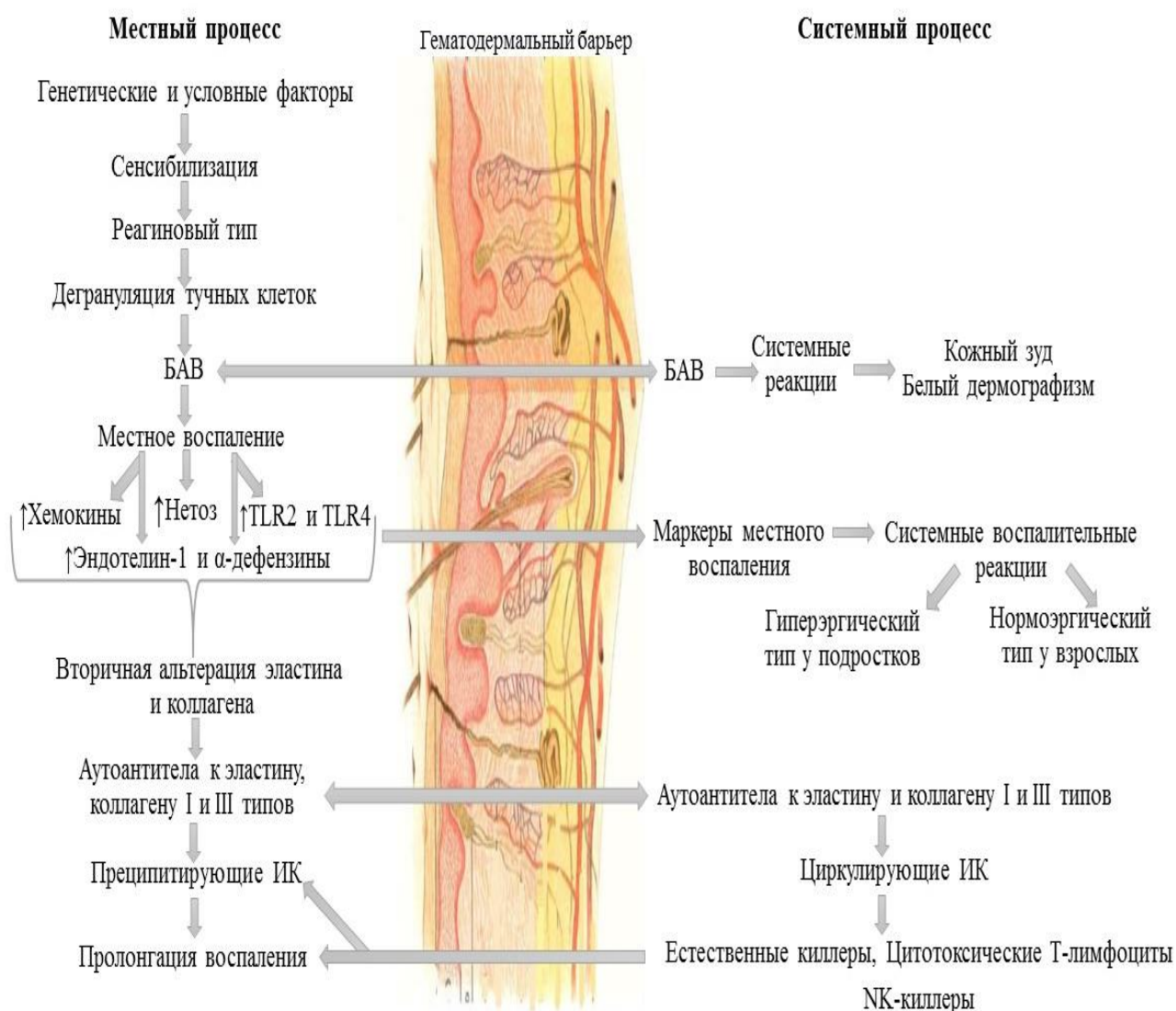


Рисунок 72 – Схема патогенеза АтД на основе собственных данных

Далее в главе рассмотрен вклад каждого из изученных показателей в формирование патогенеза АтД по результатам проведенного исследования.

По данным литературы, хемокин MCP-1/CCL2 синтезируется эпителиальными клетками, макрофагами, моноцитами, фибробластами под влиянием IL-1, IL-4, TNF α , TGF β , IFN γ [253, 306]. Данный хемокин привлекает в очаг поражения моноциты, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, иммунные макрофаги [286, 309, 332]. На поздних стадиях воспалительных процессов

способствует фиброзообразованию. MCP-1/CCL2 является регулятором дифференцировки моноцитов в дендритные клетки, усиливает фагоцитарную активность и угнетает их апоптотические реакции. Таким образом, MCP-1/CCL2 не только привлекает клетки в очаг поражения, но и способствует их более длительному выживанию [253, 286, 306, 309, 332]. Известно, что MCP-1/CCL2 может менять поведенческие реакции лейкоцитов, их адгезию и поляризацию, а также синтез цитокинов, аутофагию и киллинг. MCP-1/CCL2 активирует тучные клетки для секреции метаболитов арахидоновой кислоты и гистамина [83, 253, 286, 306, 309, 332].

Выявлено, что концентрация хемокина MCP-1/CCL2 увеличена у всех пациентов в период обострения заболевания, особенно при распространенной форме, что обусловлено большой площадью поражения кожи [62]. Не исключено, что хемокин MCP-1/CCL2 в острую стадию АтД рекрутирует в пораженные ткани моноциты, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, иммунные макрофаги для синтеза, соответствующих ими цитокинов и поддержания пула иммунных клеток в воспалительном очаге. В ремиссию уровень MCP-1/CCL2 у подростков снижается, однако превышает контрольные значения, что возможно, может быть обусловлено значительным пулом клеток в очаге поражения, которые способны синтезировать данный хемокин для поддержания баланса микробиоты кожи и участия в процессе фиброзообразования [62]. Полученные результаты при исследовании кожного экссудата свидетельствуют о том, что MCP-1/CCL2 сконцентрирован непосредственно в поврежденной коже, так как при сравнении с контролем у подростков с ограниченным АтД его уровень больше в 4,6 раза, у взрослых – в 6,1 раз. При распространенной форме его концентрация также доминирует над данными контроля. Такая разница может быть обусловлена как быстрым распадом хемокина, так и его связыванием с последующим участием в реакциях хемотаксиса. Не исключено, что MCP-1/CCL2, синтезируясь кератиноцитами в очаге поражения, участвует не только в процессе хронизации АтД, но и в аутоиммунных реакциях, усиливая фагоцитоз нейтрофилов и нетоз.

По данным литературы, хемокин RANTES/CCL5 способствует образованию папулезных морфологических элементов, не исключено, что при АтД он также оказывает влияние на этот процесс. Синтезируется эндотелиальными клетками, моноцитами, Т-клетками, фибробластами, считаясь медиатором клеточно-опосредованных и аллергических реакций, является хемотаксическим цитокином для Th1-лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, базофилов и В-лимфоцитов, а также стимулирует синтез базофилами гистамина [97, 125, 193, 394, 396].

Выявлено, что концентрация RANTES/CCL5 в сыворотке крови увеличивается при появлении клинических симптомов ограниченного и распространенного АтД как у подростков, так и у взрослых [51, 55, 56]. В ремиссию происходит снижение уровня RANTES/CCL5. Такая динамика может быть обусловлена как объемом патологического очага, так и ангиогенезом в очаге поражения для усиления миграции иммунных клеток. Не исключено, что RANTES/CCL5, влияя на рекрутизацию лейкоцитов в очаге поражения, с помощью IFN γ способен индуцировать пролиферацию Т-киллеров, что важно при хронизации воспалительного процесса [62, 64]. Возможно, RANTES/CCL5 запускает неоваскуляризацию в патологически измененной коже. Выявлено, что у подростков концентрация хемокина больше, чем у взрослых. Это подтверждается и исследованием хемокина в кожном экссудате [62]. При ограниченной форме заболевания уровень RANTES/CCL5 у подростков больше в 4,1 раза при сравнении с контролем, а при распространенной форме в 2,9 раза, что может быть обусловлено его быстрым связыванием с тропными рецепторами для осуществления своих функций. Интересно, что у взрослых с АтД как при ограниченном, так и при распространенном процессе концентрация RANTES/CCL5 при сравнении с контролем увеличивается в 1,9 раза. Не исключено, что различия в содержании RANTES/CCL5 в сыворотке крови у подростков и взрослых обуславливают клиническую картину заболевания, так как у подростков она имеет отличительные особенности и папулезные высыпания больше характерны для данного возрастного периода.

По данным литературы, хемокин Eotaxin/CCL11 синтезируется эндотелиоцитами, В-лимфоцитами, фибробластами, макрофагами, гладкомышечными клетками и эозинофилами при активации IL-1 β , IL-4, IL-13, IL-10, и TNF α [13, 18, 19, 97, 125, 193, 196, 237, 238, 285]. Хемокин не только участвует в привлечении эозинофилов, Th2-лимфоцитов и базофилов в очаг поражения, но и запускает Th2-воспалительные реакции, провоцируя гиперреактивность слизистой бронхов. В современных научных исследованиях представлено, что показатели синтеза Eotaxin/CCL11 коррелируют с количеством эозинофилов в коже при аллергических заболеваниях [193, 196].

В ходе исследования выявлено, что концентрация Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови увеличивается у всех пациентов при появлении клинических симптомов заболевания: у подростков при ограниченном АД – в 1,9 раза, при распространенном АД – в 1,3 раза; у взрослых – в 1,6 и 3,3 раза соответственно. Не исключено, что этот сдвиг может отражать процесс рекрутизации тучных клеток и эозинофилов в поврежденную кожу. В ремиссию у подростков концентрация Eotaxin/CCL11 ниже контрольных значений, возможно, это обусловлено «истощением» запасов клеток для синтеза данного хемокина. У взрослых при разрешении клинических симптомов заболевания концентрация хемокина Eotaxin/CCL11 уменьшается, однако превосходит показатели здоровых добровольцев. Учитывая, что хемокины быстро разрушаются и не могут накапливаться, данная динамика у взрослых свидетельствует о постоянном синтезе хемокина при перманентном воспалительном процессе, даже при отсутствии клинических проявлений заболевания. Если рассматривать динамику уровня хемокина Eotaxin/CCL11 в кожном экссудате, то у подростков с ограниченной формой его концентрация больше, чем в контроле в 5 раз и в 2,8 раза при распространенном процессе, однако у взрослых уровень превышает показатели контроля в 1,3 и в 1,4 раза соответственно [62]. Возможно, это обуславливает не только отличающуюся симптоматику заболевания у подростков и взрослых, но и способствует синтезу IFN γ эозинофилами для привлечения в очаг поражения НК-клеток, участвующих в аутоиммунных реакциях [64]. Данные отличия в динамике

находят отражение в формировании лихенификации (утолщение кожи ввиду длительного воспаления) в подростковом возрасте. Не исключено, что Eotaxin/CCL11 при АД способствует накоплению в коже эозинофилов и тучных клеток, особенно в молодом возрасте, провоцируя гиперреактивность кожи, пролонгацию аллергического воспаления, усиливая миграцию нейтрофилов и нетоз.

По данным современной литературы, TARC/CCL17 коррелирует с распространенностью и тяжестью патологического процесса при АД и является объективным маркером, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью [226, 337]. TARC/CCL17 тропен к рецептору CCR4, который расположен на мембране Th2-лимфоцитов, NK-клеток, тромбоцитов, базофилов и эозинофилов [228, 337, 438, 451]. Стимулируют экспрессию TARC/CCL17 кератиноцитами цитокины IFN γ и TNF α [228, 438]. В ходе исследования выявлено, что концентрация TARC/CCL17 в сыворотке крови значительно увеличена как в период обострения, так и при разрешении клинических симптомов заболевания. При ограниченном кожном процессе уровень TARC/CCL17 превышает контрольные значения подростков в 2,7 раза, взрослых – в 4,1 раза. Более значимое увеличение концентрации определено при распространенном процессе: у подростков – в 8,1 раза, в группе взрослых – в 11,5 раз. В ремиссию, независимо от возраста пациентов и распространенности кожного процесса, концентрация TARC/CCL17 уменьшается, однако остается выше контрольных данных. Такую динамику можно объяснить увеличением площади поражения кожи при АД, особенно при распространенной форме заболевания. Не исключено, что причиной высокой концентрации TARC/CCL17 в ремиссию является постоянный воспалительный процесс в атопичной коже, даже при отсутствии клинических проявлений, обусловленный не только Th2-лимфоцитами с синтезом соответствующих цитокинов и последующим каскадом реакций, итогом которых является синтез IgE, но и миграцией NK-клеток с развитием цитотоксического типа аллергических реакций [64]. Возможен другой вариант, когда в ремиссию кожа полностью не восстановилась, а поврежденные кератиноциты и иммунные клетки

продолжают синтезировать TARC/CCL17, поддерживая скрытый воспалительный процесс. У здоровых добровольцев в экссудате, полученном методом «кожного окна», концентрация TARC/CCL17 практически в одном диапазоне [62]. Не исключено, что уменьшение уровня TARC/CCL17 в кожном экссудате вызвано его быстрым связыванием с тропным рецептором CCR4 на Th2-лимфоцитах, NK-клетках, базофилах и эозинофилах и активацией синтеза соответствующих медиаторов.

По современным литературным данным, MIP-1 α /CCL3 влияет на миграцию дендритных клеток, моноцитов и нейтрофилов в очаг поражения под воздействием IL-2 [97, 125]. Считается медиатором клеточно-опосредованных реакций. MIP-1 α /CCL3 синтезируется Т-клетками, NK-клетками, В-лимфоцитами, дендритными клетками под влиянием ЛПС микроорганизмов, вирусов, провоспалительных цитокинов и связывается с хемокиновым рецептором CCR5 [193, 142, 224]. MIP-1 α /CCL3 привлекает в очаг повреждения моноциты и макрофаги, которые синтезируют БАВ и факторы роста, стимулирующие и активирующие кератиноциты, эндотелиоциты, фибробласты, а также коллагеназу и протеазы, способствующие изменению архитектоники внеклеточного матрикса [97, 125, 142, 193, 224].

В ходе исследования выявлено, что при ограниченном кожном процессе концентрация MIP-1 α /CCL3 у подростков больше контрольных данных, у взрослых – меньше. Однако в ремиссию независимо от возраста пациентов уровень MIP-1 α /CCL3 ниже результатов здоровых добровольцев. При распространенной форме заболевания как при появлении симптомов, так и при их регрессе концентрация MIP-1 α /CCL3 превышает показатели не только в группе контроля, но и при ограниченном кожном процессе. Известно, что у пациентов с АтД персистенция микроорганизмов выше, чем у здоровых людей и возможно, что уровень MIP-1 α /CCL3 повышается при распространенной форме заболевания по причине высокого титра условно-патогенной флоры. У подростков и взрослых с распространенным АтД, а также у подростков с ограниченной формой заболевания концентрация MIP-1 α /CCL3 в кожном экссудате превышает уровень в сыворотке

крови, что свидетельствует о доминирующей роли хемокина в местном процессе, заключающейся не только в блокировании негативного влияния бактерий, но и в восстановлении эпителизации кожи. Базируясь на выявленные корреляционные связи, не исключено, что хемокин MIP-1 α /CCL3 при АтД способствует миграции моноцитов и нейтрофилов для осуществления фагоцитоза и нетоза.

По данным литературы, MIP-1 β /CCL4 считается медиатором клеточно-опосредованных реакций, способствует миграции нейтрофилов и макрофагов в очаг поражения и запуску синтеза цитокинов соответствующего профиля [97, 125, 142, 193, 239, 351]. Продуцируется Т-клетками и В-лимфоцитами, эндотелиоцитами, кератиноцитами и фибробластами под влиянием эндотоксинов бактерий, усиливая миграцию моноцитов и NK-клеток в очаг воспаления [90, 193, 239]. Выявлено, что у всех пациентов уровень MIP-1 β /CCL4 не только в сыворотке крови, но и особенно в кожном экссудате превышает показатели здоровых добровольцев. Концентрация MIP-1 β /CCL4 в сыворотке крови увеличивается в период обострения АтД и снижается в стадию ремиссии АтД, что обусловлено регрессом клинических проявлений заболевания. Не исключено, что при АтД хемокин MIP-1 β /CCL4 обуславливает миграцию нейтрофилов в пораженную кожу для фагоцитоза и нетоза не только при микробном компоненте патогенеза, но и при аутоиммунном процессе.

Согласно литературным данным MIP-3 α /CCL20 экспрессируется эпителиальными клетками, Т-лимфоцитами памяти, Th17-лимфоцитами и способен рекрутировать моноциты, В-лимфоциты, дендритные клетки, Th17-лимфоциты в очаг воспаления через взаимосвязь с CCR7 и CCR6 [193, 428]. MIP-3 α /CCL20 препятствует обсеменению кожи условно-патогенной флорой [428].

Определено, что в контрольной группе концентрация MIP-3 α /CCL20 в сыворотке крови и в кожном экссудате практически сопоставима. Однако у всех пациентов в период обострения АтД уровень MIP-3 α /CCL20 увеличивается и его снижение наступает при регрессе кожных проявлений [175]. Возможно, такая динамика MIP-3 α /CCL20 обусловлена как персистенцией микроорганизмов на поверхности кожи в период обострения, так и инфильтрацией кожи иммунными

клетками, в частности В-лимфоцитами, синтезирующими IgE. Основываясь на выявленные корреляционные связи хемокина MIP-3 α /CCL20, не исключено, что он способствует миграции нейтрофилов и моноцитов в очаг поражения, вызывая экспрессию Толл-подобных рецепторов [99, 101].

По литературным данным, хемокин IP-10/CXCL10 синтезируется в тимусе, лимфатических узлах и селезенке моноцитами, Th1-лимфоцитам при активации IFN γ , липополисахаридами мембран грамм-отрицательных микроорганизмов и TNF α [88, 263, 350]. Однако может продуцироваться эндотелиоцитами, базальными кератиноцитами, фибробластами и нейтрофилами для рекрутизации Th1-лимфоцитов [263, 350]. При взаимодействии с рецептором CXCR3 на Th1-лимфоцитах инициируется миграция и активируется адгезия Т-лимфоцитов и NK-клеток [88, 263, 350]. Очень интересные данные получены при исследовании IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с АтД [49]. Выявлено, что в кожном экссудате концентрация IP-10/CXCL10 при ограниченной форме заболевания превышает данные контроля у подростков в 12,4 раза, у взрослых – в 9,6 раз, однако при распространенном процессе уровень IP-10/CXCL10 у подростков больше контроля в 16,7 раз, у взрослых – в 37 раз. Полученные данные свидетельствуют о важной роли данного хемокина в местном процессе. Не исключено, что хемокин IP-10/CXCL10 синтезируется кератиноцитами в очаге поражения при АтД и усиливает миграцию NK-клеток в кожу, обуславливая не только иммунную защиту, но и аутоиммунные реакции при участии аутоантител класса IgG к коллагену и эластину, что подтверждается корреляционными взаимоотношениями хемокина. Таким образом, не исключено, что IP-10/CXCL10 участвует в механизме хронизации АтД.

В сыворотке крови выявлено увеличение концентрации IP-10/CXCL10 при обострении заболевания у всех пациентов и ее снижение при ограниченном процессе ниже показателей контроля. Такая динамика может быть связана как с уменьшением количества клеток, синтезирующих IP-10/CXCL10, так и с истощением ресурса клеток для продукции хемокина. При распространенной форме дерматоза концентрация IP-10/CXCL10 у подростков в ремиссию

уменьшается, превышая показатели здоровых добровольцев. У взрослых с распространенным процессом уровень IP-10/CXCL10 в сыворотке крови в ремиссию увеличивается, доминируя над контрольными данными. Возможно, это характеризует формирование аутореактивности кожи при АтД. Если сравнивать показатели в сыворотке крови и кожном экссудате, то при ограниченном кожном процессе концентрация IP-10/CXCL10 в экссудате у подростков больше в 8 раз, у взрослых – в 9 раз, чем в сыворотке крови [49]. При распространенном кожном процессе у подростков концентрация IP-10/CXCL10 в экссудате в 9 раз больше, а у взрослых – в 35,9 раз, чем в сыворотке крови. Это доказывает ведущую роль IP-10/CXCL10 в местном процессе при АтД, заключающуюся не только в формировании клинической картины, но и аутоиммунного звена патогенеза заболевания.

Согласно литературным данным, MIG/CXCL9 продуцируется Th1-лимфоцитами, НК-клетками, дендритными клетками, макрофагами, эозинофилами, эндотелиоцитами, фибробластами при участии IFN γ [88, 256, 263]. Способен взаимодействовать с CXCR3 рецептором на поверхности клеток в дермальных инфильтратах, подавляя синтез коллагеновых волокон. ЛПС бактериальной стенки и галактозамины усиливают экспрессию молекул MIG/CXCL9, усугубляя воспалительный процесс и активируя апоптоз [88, 256, 263].

В ходе исследования выявлено, что в кожном экссудате у всех пациентов концентрация MIG/CXCL9 увеличена при сравнении с контролем. Так, при ограниченной форме АтД у подростков концентрация больше в 1,81 раза, у взрослых – в 8,1 раза, при распространенном процессе – в 9,3 раза и в 20,8 раз соответственно. Это характеризует MIG/CXCL9 при АтД как хемокин местного действия, усугубляющий течение заболевания и активирующий апоптоз клеток [122]. Не исключено, что хемокин MIG/CXCL9 имеет основополагающее значение в патогенезе АтД. При формировании иммунных комплексов с участием аутоантител класса IgG к эластину и коллагену усиливается миграция НК-клеток в дерму и синтез IFN γ , что способствует дифференцировке наивных Т-лимфоцитов

в Th1-лимфоциты [64]. Они в свою очередь способны продуцировать хемокин MIG/CXCL9, запускающий апоптоз кератиноцитов, что проявляется в виде клинических симптомов сухости кожи и шелушения у пациентов с АтД.

По литературным данным, хемокин ENA-78/CXCL5 синтезируется эндотелиоцитами, кератиноцитами, эозинофилами, фибробластами при активации их IL-1 α и TNF α . ENA-78/CXCL5 увеличивает концентрацию свободного кальция и способствует высвобождению эластазы, за счет чего активируется миграция нейтрофилов в патологический очаг из сосудистого русла и инициация синтеза медиаторов [361]. В современных научных исследованиях ENA-78/CXCL5 рассматривается как хемокин, участвующий не только в воспалительных реакциях, но и в аутоиммунных процессах. Эозинофилы, синтезируя ENA-78/CXCL5, способны активировать миграцию нейтрофилов, имеющих на своей поверхности рецептор CXCR2, а также способствовать реструктуризации соединительной ткани [361].

Определено, что в сыворотке крови у подростков в период обострения АтД, независимо от распространенности кожного процесса, уровень ENA-78/CXCL5 увеличивается, его снижение ниже контрольных значений происходит при регрессе кожных симптомов [48]. У всех взрослых как в период обострения, так и ремиссии концентрация ENA-78/CXCL5 ниже уровня здоровых добровольцев. Может быть, такая динамика ENA-78/CXCL5 обуславливает клиническую картину заболевания у подростков, которая имеет отличительные особенности. У подростков чаще возникают лихенификация, папулезные высыпания, более выраженная склонность к вторичному инфицированию. Это подтверждают данные, полученные при исследовании кожного экссудата [48]. Так, у подростков концентрация ENA-78/CXCL5 значительно превышает показатель в контрольной группе, однако у взрослых уровень хемокина не достигает контрольных значений. Не исключено, что в патогенезе АтД ENA-78/CXCL5, синтезируясь кератиноцитами в очаге поражения, инициирует миграцию нейтрофилов с последующим синтезом ВНЛ, которые могут принимать участие как в ликвидации микробных триггерных факторов, так и в аутоиммунных реакциях.

По данным литературы, хемокин GRO α /CXCL1 синтезируется кератиноцитами и эндотелиоцитами, привлекая в очаг поражения нейтрофилы и моноциты [193, 446]. Продукция GRO α /CXCL1 активируется TNF α и окисленными ЛПНП в эндотелиоцитах. По немногочисленным литературным данным, GRO α /CXCL1 участвует в воспалительных реакциях и эпителизации кожных дефектов [193, 446].

Выявлено, что концентрация GRO α /CXCL1 достигает своих максимальных значений в кожном экссудате как у подростков, так и у взрослых с АтД, что может свидетельствовать о его доминирующей роли в местном процессе. Не исключено, что хемокин GRO α /CXCL1, синтезируясь кератиноцитами в патологическом очаге и усиливая миграцию нейтрофилов с последующим синтезом ВНЛ, участвует в механизме хронизации АтД и в аутоиммунном процессе. В сыворотке крови концентрация GRO α /CXCL1 возрастает при появлении симптомов заболевания, что отражает рекрутизацию моноцитов и нейтрофилов в очаг поражения. В ремиссию зафиксировано повышение уровня GRO α /CXCL1 относительно контрольных значений, что может быть связано с участием хемокина в эпителизации поврежденной кожи при АтД.

Согласно литературным данным, хемокин I-TAC/CXCL11 продуцируется Th1-лимфоцитами, базальными кератиноцитами при участии IFN γ [88, 263, 431]. Способен взаимодействовать с CXCR3 и CXCR7 рецепторами на поверхности T-лимфоцитов, Th17-лимфоцитов, B-лимфоцитов, NK-клеток, эндотелиальных, эпителиальных и дендритных клеток [88, 263, 431].

В ходе исследования выявлено, что концентрация I-TAC/CXCL11 в кожном экссудате при ограниченной форме заболевания у подростков и взрослых меньше контрольных значений, однако при распространенной форме заболевания уровень возрастает у подростков в 3,5 раза, у взрослых – в 4,2 раза. Не исключено, что повышение концентрации может быть связано с увеличением пула клеток, продуцирующих I-TAC/CXCL11 или с усилением синтеза хемокина. В сыворотке крови в период обострения при ограниченном процессе у подростков его концентрация меньше, чем в контроле, у взрослых – превышает показатели

здоровых добровольцев. При распространенной форме АтД выявлены противоположные данные. Не исключено, что I-TAC/CXCL11 активирует пролиферацию В-лимфоцитов и синтез IgE, приводя к усугублению аллергического воспаления с последующей миграцией нейтрофилов, что отражено в корреляционных взаимоотношениях между показателями. При разрешении клинических симптомов дерматоза у всех пациентов концентрация I-TAC/CXCL11 меньше, чем у здоровых добровольцев, что связано с устранением факторов, стимулирующих его синтез или с уменьшением клеточного потенциала для его продукции. Не исключено, что хемокин I-TAC/CXCL11, синтезируясь Th1-лимфоцитами, способствует миграции NK-клеток в кожу с формированием цитотоксического типа аллергических реакций при АтД [64].

Известно, что IL-8/CXCL8 выполняет роль провоспалительного хемокина, синтезируемого моноцитами, кератиноцитами, эндотелием, тучными клетками, макрофагами [89, 97, 125, 193]. Цитокин может накапливаться в клетках и в нужный момент продуцироваться. По современным литературным данным, IL-8/CXCL8 участвует в формировании папул, считаясь маркером хронического течения АтД и клеточно-опосредованных реакций. Основными активаторами синтеза IL-8/CXCL8 при АтД являются микробные триггеры, IL-1 β , TNF α [89, 97, 125, 193]. Хемокин IL-8/CXCL8 осуществляет хемотаксис нейтрофилов, лимфоцитов, базофилов и эозинофилов в патологический очаг поражения кожи, где активирует нейтрофилы для синтеза биологически активных веществ, ВНЛ и способствует неоангиогенезу [125, 193].

Выявлено, что в каждом экссудате концентрация IL-8/CXCL8 значительно превышает контрольные данные. Так, при ограниченной форме АтД уровень IL-8/CXCL8 увеличен у подростков в 10,5 раз, у взрослых – в 7,2 раза, при распространенной форме заболевания – в 7,2 раза и 6,7 раз соответственно. Возможно, IL-8/CXCL8 накапливается в клетках и при воздействии триггерных факторов начинает продуцироваться. Не исключено, что при АтД топические функции провоспалительного хемокина IL-8/CXCL8 доминируют над системными. При ограниченной форме АтД в сыворотке крови в стадию обострения у

подростков уровень IL-8/CXCL8 увеличивается в 2,7 раза, однако у взрослых концентрация меньше, чем в контроле на 13% и в 2,9 раза ниже, чем при аналогичной форме у подростков. В стадию ремиссии у подростков показатель снижается в 1,9 раза, превышая контрольное значение на 39%, однако у взрослых уровень уменьшается, не достигая контрольных значений. Не исключено, что это связано с уменьшением синтеза как самого хемокина, так и количества клеток его продуцирующих. При распространенной форме АтД концентрация IL-8/CXCL8 в сыворотке крови у подростков в 1,7 раза больше показателя в контроле и на 35,5% меньше, чем при ограниченном кожном процессе, что обусловлено большой площадью поражения кожи и быстрым вовлечением показателя в тропные хемотаксические реакции. У взрослых с распространенной формой АтД при обострении в сыворотке крови показатель в 3 раза превосходит данные в контрольной группе и в 3,6 раза больше, чем при ограниченном кожном процессе, что напрямую зависит от распространенности кожного процесса и количества клеток, продуцирующих IL-8/CXCL8. В ремиссию у взрослых его уровень снижается в 1,7 раза относительно контрольных данных, у подростков – в 2 раза, ввиду разрешения клинических симптомов заболевания.

По данным современной литературы, эластин синтезируется фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, а разрушение волокон происходит ферментативным путем при воздействии эластазы [84, 98, 105, 130]. Своим электрическим потенциалом волокна влияют на заряд мембраны окружающих клеток кожи, формируют пути миграции клеток [98, 105]. Эластиновые волокна создают экстрацеллюлярный матрикс, взаимодействующий с пулом иммунных клеток кожи [84, 130].

Выявлено, что аутоантитела класса IgG к эластину образуются у здоровых добровольцев и у пациентов с АтД как в сыворотке крови, так и в кожном экссудате [53]. В контрольной группе концентрация аутоантител класса IgG к эластину низкая, они быстро подвергаются разрушению и не оказывают своего патогенного действия. Определена абсолютно одинаковая динамика уровня аутоантител класса IgG у подростков и взрослых при аналогичных формах АтД. Так, у всех пациентов

концентрация аутоантител класса IgG к эластину в сыворотке крови увеличивается в период обострения заболевания и уменьшается в стадию ремиссии, оставаясь выше контрольных данных, как при ограниченном, так и при распространенном АтД. Не исключено, что увеличение аутоантител класса IgG связано с повреждением структуры эластина, и чем больше объем поврежденных тканей, тем больше продукция аутоантител. Возможно, аутоантитела класса IgG к эластину являются пусковым фактором для аутоиммунных реакций в патогенезе АтД, что подтверждается высокими концентрациями аутоантител класса IgG к эластину в ремиссию у всех пациентов и их корреляционными взаимоотношениями [53]. Так, у подростков с ограниченным АтД количество аутоантител в сыворотке крови в 4,5 раза больше, чем в кожном экссудате, а при распространенном процессе – в 8,6 раз. У взрослых при ограниченном кожном процессе концентрация аутоантител класса IgG к эластину в 17 раз больше в сыворотке крови, чем в кожном экссудате, а при распространенной форме АтД – в 7,9 раза. Не исключено, что преобладание аутоантител класса IgG к эластину в сыворотке крови при АтД свидетельствует о системном их влиянии в формировании аутоиммунных реакций. Возможно, аутоантитела класса IgG к эластину начинают образовываться задолго до первых клинических симптомов заболевания. Не исключено, что психосоматические и другие триггерные факторы при АтД могут провоцировать изменения на генетическом уровне, запуская синтез аутоантител и вызывая повреждение структур дермы, что в последующем проявится клиническими симптомами заболевания.

В проведенном экспериментальном исследовании *in vitro* доказана активация фенотипов лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+, CD3+CD8+) аутоантителами класса IgG к эластину, выделенными из иммунных комплексов больных АтД. Показано, что концентрация аутоантител класса IgG к эластину у пациентов с АтД в 70 раз больше, чем у доноров, что свидетельствует о перманентном синтезе аутоантител класса IgG к эластину и высокой их концентрации даже при отсутствии клинических проявлений заболевания. При этом у доноров общее количество лейкоцитов и процент мертвых клеток не имели значимых различий по сравнению

с показателями до инкубации, при этом маркер активации CD137 до инкубации не был идентифицирован на лимфоцитах, что свидетельствует об отсутствии их активации у здоровых добровольцев. Внесение в культуру клеток иммунных комплексов, содержащих аутоантитела класса IgG к эластину, вызвало рост числа активированных Т-лимфоцитов, даже более выраженный, чем при внесении активатора, имитирующего дендритные клетки Invitrogen Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28. Таким образом, в экспериментальной части исследования доказано, что образующиеся при АтД иммунные комплексы, содержащие аутоантитела класса IgG к эластину, способны активировать субпопуляции донорских лимфоцитов, что подтверждает предположение о механизме активации лимфоцитов у пациентов при обострении АтД.

Согласно данным литературы, в коже фибробластами синтезируется коллаген I типа, повторяя архитектуру коллагена III типа, формируя каркас дермы [84, 98, 105, 130]. Коллаген I типа может синтезироваться не только фибробластами, но и эндотелиальными и эпителиальными клетками [84, 98]. Структура коллагена состоит из аминокислотных остатков оксипролина, оксипролина, глицина и разрушается ферментативным путем с помощью протеиназ. Волокна коллагена, также как эластина, могут влиять на заряд мембраны окружающих клеток кожи, формируя пути миграции [105, 130].

Выявлено, что при АтД в период обострения у всех пациентов независимо от формы АтД уровень аутоантител класса IgG к коллагену I типа превышает показатели здоровых добровольцев, что может свидетельствовать о формировании аутоиммунного звена патогенеза заболевания [26]. У всех пациентов с ограниченным АтД в ремиссию концентрация аутоантител класса IgG к коллагену I типа увеличивается. Не исключено, что уменьшение показателя в период обострения связано с вовлечением аутоантител в аутоиммунные реакции. Такая же динамика выявлена у подростков с распространенным кожным процессом. У взрослых в ремиссию при распространенной форме заболевания уровень аутоантител класса IgG к коллагену I типа снижается, что может быть обусловлено как уменьшением их продукции, так и быстрым вовлечением аутоантител в

патологические реакции повреждения кожи. В кожном экссудате концентрация аутоантител класса IgG к коллагену I типа у всех пациентов значительно меньше показателей в сыворотке крови и в контрольных группах. Таким образом, динамика аутоантител класса IgG к коллагену I типа и их высокие концентрации в сыворотке крови отражают системность его влияния.

По данным литературы, в коже первым образуется коллаген III типа, который синтезируется не только фибробластами, но и эндотелиальными и эпителиальными клетками [84, 98, 105, 130]. В коже коллаген III типа ответственен за эластичность и формирует экстрацеллюлярный матрикс, взаимодействующий с иммунными клетками [98, 130]. При длительном воспалительном процессе коллагеновые волокна замещаются волокнистой соединительной тканью с выраженной инфильтрацией фибробластами [84, 105].

Выявлено, что у здоровых добровольцев в сыворотке крови концентрация аутоантител класса IgG к коллагену III типа меньше, чем при АтД [26]. В таких концентрациях аутоантитела не оказывают патогенного влияния и быстро разрушаются иммунной системой. Однако у всех пациентов с АтД концентрация аутоантител класса IgG к коллагену III типа как при обострении, так и в период ремиссии превышает данные здоровых добровольцев, что свидетельствует о системном влиянии аутоантител на формирование клинических симптомов дерматоза. В кожном экссудате концентрация аутоантител класса IgG к коллагену III типа значительно меньше показателей в сыворотке крови и данных в контрольной группе. Так, у подростков с ограниченным АтД количество аутоантител класса IgG к коллагену III типа в 8,2 раза больше в сыворотке крови, а при распространенном процессе – в 12 раз. У взрослых при ограниченном кожном процессе концентрация аутоантител класса IgG к коллагену III типа в 9,3 раза больше в сыворотке крови, чем в кожном экссудате, а при распространенной форме АтД – в 7,8 раз.

Не исключено, что аутоантитела класса IgG к эластину и коллагену I и III типов участвуют в механизме хронизации АтД [26, 53]. После сенсibilизации и аллергического воспаления к поврежденным коллагеновым и эластиновым

волокнам образуются соответствующие аутоантитела класса IgG, сродством к которым обладают NK-клетки [64]. При этом кератиноциты в очаге повреждения под влиянием ЛПС микроорганизмов продуцируют хемокины IP-10/CXCL10, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, MCP-1/CCL2, усиливающие миграцию NK-клеток и синтез IFN γ , формируя гиперреактивность кожи, что подтверждается выявленными нами корреляционными связями в ремиссию заболевания (Рисунок 73).



Рисунок 73 – Механизм хронизации АД на основе собственных данных

Толл-подобные рецепторы играют основополагающую роль в иммунной защите организма [54, 116, 158, 292]. Так, TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) тропны к микробным триггерным факторам, что при дисфункции данных рецепторов приведет к персистенции микроорганизмов на поверхности кожного покрова. Через TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) происходит обнаружение и утилизация аутоантигенов и аутоантител, обладающих повреждающим действием в отношении здоровых тканей [76, 77, 158]. Выявлено, что у всех пациентов в период обострения и ремиссии АтД концентрация TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) превышает данные здоровых добровольцев, свидетельствуя о повреждении структур кожи и формировании аутоиммунного звена патогенеза дерматоза. При ограниченном кожном процессе у всех пациентов как в стадию обострения, так и в ремиссию заболевания концентрация TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) в сыворотке крови превышает контрольные показатели. Не исключено, что увеличение уровня TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) отражает рост условно-патогенных микроорганизмов на поверхности кожного покрова. При распространенной форме АтД у подростков уровень TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) в период обострения и при разрешении клинических симптомов ниже контрольных данных. Возможно, это обусловлено низким уровнем свободных рецепторов, так как при АтД по данным литературы высока обсемененность кожи условно-патогенными микроорганизмами. На основе полученных данных был оформлен патент на изобретение № 2694223 «Способ прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при АтД» [116]. В защите кожи от патогенного влияния микроорганизмов кроме TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) принимают участие антимикробные пептиды [59, 158, 381]. Исследован уровень α -дефензинов в сыворотке крови у пациентов с АтД и выявлено, что при ограниченном кожном процессе концентрация α -дефензинов увеличивается в период обострения и снижается в ремиссию АтД [381]. Такая динамика может быть обусловлена ростом и размножением микроорганизмов в поврежденной коже в стадию обострения и уменьшением титра микробной нагрузки при восстановлении кожного покрова. Однако при распространенном

процессе выявлена обратная динамика: уменьшение концентрации α -дефензинов при появлении клинических симптомов заболевания и увеличение их уровня в период ремиссии, что обусловлено большими потребностями в антимикробной защите кожи при обострении АтД.

Согласно данным литературы, синтезировать эндотелин-1 могут кератиноциты, гепатоциты, базофилы, астроциты, клетки нервной системы, гладкомышечные клетки сосудов и эндотелий [30, 39, 61, 176, 227, 315, 382]. Эндотелин-1 в зависимости от концентрации в сыворотке крови может выполнять разные функции: при низком уровне активируется вазодилатация, в высоких концентрациях он провоцирует вазоспазм [176, 315, 382]. Выявлено, что в период обострения распространенной формы АтД увеличивается концентрация эндотелина-1, однако ее снижение наблюдается при регрессе клинических симптомов заболевания [60, 61, 117, 382]. Не исключено, что эндотелин-1 может способствовать формированию симптома кожного зуда. На сегодняшний день точный механизм его развития не определен. Считается, что внутриклеточная нейральная пептидаза-1 является регулятором эндотелин-1 зависимого кожного зуда, синтез гистамина тучными клетками может быть причиной данного симптома, однако не у всех пациентов антигистаминные препараты купируют кожный зуд [44, 61]. Возможно, гистамин связывается на мембране эндотелиоцитов с тропным рецептором, способствуя их сокращению, что провоцирует синтез эндотелина-1 с последующей вазоконстрикцией, нарушением микроциркуляции, усугублением воспалительных реакций в коже и повышением концентрации кислых продуктов обмена веществ, которые раздражая рецепторы кожи вызывают зуд. Не исключено, что при уменьшении уровня эндотелина-1 микроциркуляция восстанавливается. У подростков в ремиссию выявлено увеличение уровня эндотелина-1, что возможно, способствует обострению кожного процесса. Выведение из системного кровотока эндотелина-1 осуществляется аутоантителами-абзимами [61]. На основе полученных данных был оформлен патент на изобретение № 2703546 «Способ прогнозирования риска развития АтД у детей» [117]. В сыворотке крови определяют уровень эндотелина-

1 и при его содержании более 0,62 фмоль/мл прогнозируют высокий риск развития АтД. Изобретение обеспечивает эффективное прогнозирование риска развития АтД у детей, обусловленное высокой точностью диагностики.

Формирование и продукция ВНЛ является итогом трансформации нейтрофила и его реорганизации с последующим запуском процессов апоптоза [29, 38, 232, 246, 300, 366]. При АтД возможными активирующими факторами для формирования ВНЛ могут служить условно-патогенная микрофлора на поверхности кожи, вирусы, образованные при повреждении или гибели кератиноцитов аутоантигены [59]. Выявлено, что при АтД в мазке-отпечатке *in situ* с поверхности патологического очага экспрессия ВНЛ и количество нейтрофилов как с сегментированным ядром, так и с недифференцированным ядром увеличиваются при распространенной форме заболевания [47, 51, 118]. На основе выявленных корреляционных взаимоотношений было сделано предположение, что такая динамика обусловлена как персистенцией микроорганизмов в поврежденной коже, так и формированием аутоантител в результате длительного воспалительного процесса. На основе полученных данных был оформлен патент на изобретение № 2738722 «Способ прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при АтД» [118]. Для прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при АтД берут мазок-отпечаток *in situ* с эрозивного дефекта кожи и определяют количество ВНЛ. При содержании ВНЛ в мазке-отпечатке 4 и более в поле зрения прогнозируют высокий риск развития инфекционных осложнений, при их содержании менее 4 прогнозируют низкий риск развития инфекционных осложнений у пациентов с АтД. Изобретение обеспечивает простой и точный способ достоверного прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при АтД, что способствует своевременному выявлению предрасположенности к инфекционным осложнениям и улучшению качества жизни пациентов.

По современным научным данным атопический дерматит является аллергическим мультифакторным заболеванием, характеризующимся сенсibilизацией к различным триггерным факторам и клиническими проявлениями согласно возрасту пациентов [2, 7, 10, 23, 31, 153, 265, 319, 335, 370,

384, 458]. Однако, часть пациентов с атопическим дерматитом обладает торпидностью к антигистаминным препаратам и глюкокортикостероидам, а полиморфизм клинических проявлений не характерен для реактинового типа аллергических реакций [7, 36, 91, 352, 360]. На сегодняшний день выявлено два механизма формирования атопического дерматита: IgE-зависимый и IgE-независимый, что может обуславливать торпидность к антигистаминным средствам. Однако нет точного механизма возникновения резистентности к атопическим глюкокортикостероидам. Мы считаем, что торпидность к данной группе препаратов обусловлена присутствием в патологическом очаге при атопическом дерматите NK-киллеров позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+), которые могут характеризовать хроническое течение патологического процесса, так как по данным литературы именно эти клетки не чувствительны к глюкокортикостероидам [35, 64, 171].

Мы считаем, что атопический дерматит дебютирует при формировании сенсибилизации к различным триггерным факторам по типу аллергической реакции первого типа, при этом в коже возникает воспалительный процесс, приводящий к деструктуризации коллагеновых и эластиновых волокон, к фрагментам которых образуются аутоантитела класса IgG [26, 53]. Данный процесс запускает образование циркулирующих и преципитирующих иммунных комплексов, рекрутизацию Т-киллеров и NK-клеток с формированием цитотоксического и иммунокомплексного типов аллергических реакций [62, 64]. Таким образом, течение атопического дерматита и полиморфизм клинических проявлений заболевания обусловлены аутоиммунным компонентом патогенеза. Однако современный взгляд на патогенез дерматоза транслирует дисбаланс между Т-хелперами первого и второго типов: в острую стадию заболевания доминируют Т-хелперы 2 типа, синтезируя IL-4, и через каскад реакций активируя синтез IgE, а в хроническую стадию преобладают Т-хелперы 1 типа с продукцией IFN γ [8, 82, 107, 137, 152, 160, 162, 194, 195, 199, 218, 458, 464]. Однако мы считаем, что инициируют дисбаланс Т-хелперов при атопическом дерматите Т-NK-киллеры

(CD3+CD16+CD56+), способные синтезировать как IFN γ , так и IL-4 в соответствии с рисунком 74 [35, 64, 171].

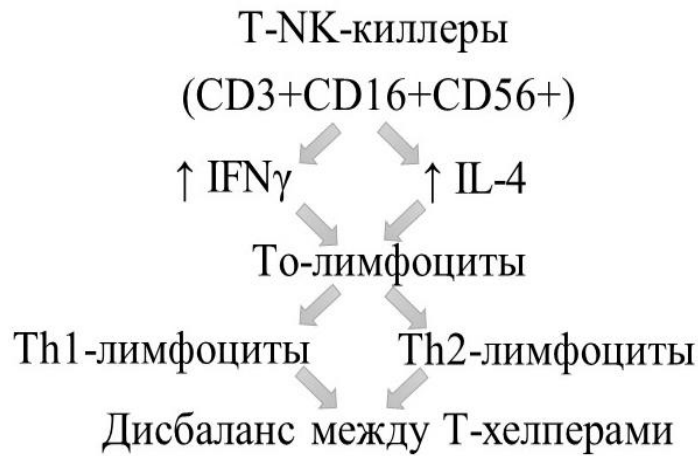


Рисунок 74 – Схема влияния Т-НК-киллеров (CD3+CD16+CD56+) на дифференцировку Т-хелперов при АтД

При АтД в коже и кожном экссудате накапливаются цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), Т-НК киллеры (CD3+CD16+CD56+), естественные киллеры (NK) (CD3-CD16+CD56+), NK-киллеры позитивные по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+), доминируют в альтернативном компоненте воспаления, пролонгируя течение дерматоза. Более того, следует полагать, что с учетом волнообразного течения АтД инициаторами обострения являются различные субпопуляции Т-лимфоцитов, мигрирующие в зону поражения кожи и запускающие эфферентные аутоиммунные механизмы.

Таким образом, настоящее исследование изменяет взгляд на современные представления о патогенезе АтД, расширяет представления об аутореактивности кожи и аутоиммунном компоненте в механизме развития АтД.

ВЫВОДЫ

1. В сыворотке крови у подростков и взрослых с атопическим дерматитом выявлена разнонаправленная динамика концентрации хемокинов, независимо от клинических проявлений и формы заболевания, которая всегда в 2-4 раза превышает показатели здоровых добровольцев. У подростков и взрослых в период обострения распространенной формы атопического дерматита в сыворотке крови доминирует уровень хемокинов Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-1 α /CCL3, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, IP-10/CXCL10, а при ограниченном кожном процессе – ENA-78/CXCL5, GRO α /CXCL1, MIG/CXCL9. В сыворотке крови в ремиссию атопического дерматита закономерно снижение концентрации хемокинов RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIG/CXCL9 и ENA-78/CXCL5.

2. В кожном экссудате регистрируются все исследуемые хемокины в концентрациях выше, чем у добровольцев, за исключением ENA-78, MIP-1 α /CCL3. При этом уровень хемокинов MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, GRO α /CXCL1 выше в кожном экссудате, чем в сыворотке крови. Хемокины MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, GRO α /CXCL1 определены в высоких концентрациях у подростков при ограниченном атопическом дерматите.

3. У подростков и взрослых с атопическим дерматитом концентрация аутоантител класса IgG к эластину и коллагену I и III типов в сыворотке крови значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Максимальная концентрация аутоантител зарегистрирована у подростков и взрослых в период ремиссии при распространенной форме заболевания. Доказано, что выявленные аутоантитела класса IgG к эластину активируют фенотипы лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+, CD3+CD8+) в экспериментальном исследовании *in vitro*.

4. В кожном экссудате, вне зависимости от возраста больных атопическим дерматитом, формы и стадии заболевания, регистрируются низкие уровни аутоантител класса IgG к эластину и коллагену I и III типов. При этом у подростков

аутоантитела класса IgG к эластину в кожном экссудате всегда выше, чем у взрослых.

5. При ограниченном атопическом дерматите уровень TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторов на моноцитах в крови у подростков в стадию ремиссии увеличивается, у взрослых – уменьшается. При распространенной форме атопического дерматита выявлена обратная динамика экспрессии TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторов: у подростков их количество уменьшается, а у взрослых – увеличивается. Максимальная концентрация TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) рецепторов у подростков с атопическим дерматитом определена на моноцитах в стадию ремиссии, независимо от площади поражения кожи. При этом у взрослых с ограниченным атопическим дерматитом количество TLR-2_Aktiv (CD14+CD282+HLADR+) рецепторов увеличивается в ремиссию, а с распространенным процессом – в стадию обострения.

6. У подростков и взрослых с ограниченной формой атопического дерматита концентрация α -дефензинов в сыворотке крови увеличивается в период обострения, а при распространенном кожном процессе – в стадию ремиссии заболевания. Максимальная концентрация эндотелина-1 регистрируется у подростков при распространенном кожном процессе в стадию обострения.

7. В мазке-отпечатке с поверхности кожного патологического очага количество нейтрофилов с недифференцированным ядром и экспрессия внеклеточных нейтрофильных ловушек в большей степени регистрируются при распространенном кожном процессе у подростков, и в меньшей – у взрослых.

8. В кожном экссудате у подростков и взрослых при атопическом дерматите регистрируются основные фенотипы лимфоцитов, в том числе цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), Т-NK киллеры (CD3+CD16+CD56+), естественные киллеры (NK) (CD3-CD16+CD56+), NK-киллеры позитивные по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+). При ограниченной форме заболевания у подростков и взрослых преобладают цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), а при распространенной – Т-лимфоциты (CD3+CD19-) и естественные киллеры (NK) (CD3-CD16+CD56+). У подростков при распространенном процессе отмечается

относительный и абсолютный местный лимфоцитоз по всем фенотипам клеток при сравнении со взрослыми.

9. К основным показателям, влияющим на риск развития рецидива атопического дерматита, относятся концентрация хемокина ENA-78/CXCL5 и уровень экспрессии TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторов, что подтверждается математической моделью.

10. Представлена концепция аутоиммунного патогенеза атопического дерматита: патологический процесс инициируется перманентным синтезом аутоантител класса IgG к эластину, коллагену I и III типов и поддерживается миграцией в очаг поражения цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), Т-NK киллеров (CD3+CD16+CD56+), естественных киллеров (NK) (CD3-CD16+CD56+), NK-киллеров позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+), экспрессией TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторов моноцитами и ВНЛ нейтрофилами, синтезом хемокинов IP-10/CXCL10, ENA-78/CXCL5, MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9 и эндотелина-1.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью персонифицированного прогнозирования риска рецидива атопического дерматита рекомендовано исследовать уровень экспрессии TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) и концентрацию ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови с последующим применением формулы математической модели $K_{np} = 1 / (1 + e^{-(3,156 - 0,171 * TRL4 + 0,006 * ENA78)})$ и расчетом прогностического коэффициента. При значении $K_{np} \geq 0,46$ прогнозируют высокий риск развития рецидива атопического дерматита.

2. С целью прогнозирования риска развития инфекционных осложнений и тяжелых форм атопического дерматита рекомендовано в мазке-отпечатке с эрозивного дефекта кожи определять количество внеклеточных нейтрофильных ловушек. При их содержании 4 и более в поле зрения прогнозируют высокий риск развития инфекционных осложнений у пациентов с атопическим дерматитом.

3. С целью персонифицированного прогнозирования риска развития атопического дерматита у детей и своевременного начала профилактических мероприятий рекомендовано определять содержание эндотелина-1 в сыворотке крови. При концентрации эндотелина-1 более 0,62 фмоль/мл прогнозируют высокий риск развития атопического дерматита у детей.

4. В случае рецидива атопического дерматита с высокой концентрацией аутоантител класса IgG к эластину и коллагену I и III типов рекомендуется добавить в схему лечения проведение плазмафереза с целью элиминации избыточного количества названных белков и иммунных комплексов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение аутоиммунного патогенеза атопического дерматита, а именно уровня аутоантител к клеточным и внеклеточным компонентам соединительной ткани, представляется перспективным для дальнейшей разработки темы исследования с целью формирования патогенетического обоснования персонифицированной тактики обследования и лечения пациентов при атопическом дерматите.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АтД – атопический дерматит

ИФА – иммуноферментный анализ

АСИТ – антигенспецифическая иммунотерапия

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

AntiCOL1 – аутоантитела класса IgG к коллагену I типа

AntiCOL3 – аутоантитела класса IgG к коллагену III типа

AntiELN – аутоантитела класса IgG к эластину

CCL – хемокин

CCR – рецептор к хемокину

CD – антигены кластеров дифференцировки клеток

CD3+ – Т-лимфоциты (CD3+CD19-)

CD3+CD4+ – Т-хелперы (CD3+CD4+)

CD3+CD8+ – цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)

CD3+HLA-DR+ – активированные Т-лимфоциты (CD3+CD19-HLA DR+)

CD19+ – В-лимфоциты (CD3-CD19+)

CD137 – мембранный белок активированных Т-лимфоцитов

CLA – кожный лимфоцитарный антиген

EDC – эпидермальный дифференцировочный комплекс

ENA-78/CXCL5 – эпителиальный нейтрофил-активирующий белок-78

Eotaxin/CCL11 – эотаксин

FcεRI – высокоаффинный рецептор к IgE

GM-CSF – гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор

HLA – главный комплекс белков гистосовместимости

ICAM 1,2,3 – молекулы межклеточной адгезии

IFN γ – интерферон гамма

Ig – иммуноглобулины

IL – интерлейкин

IL-8/CXCL8 – интерлейкин-8

IP-10/CXCL10 – пептид, индуцированный интерфероном гамма

I-TAC/CXCL11 – индуцированный интерфероном T-клеточный α -хемоаттрактант

GRO α /CXCL1 – онкоген α , связанный с ростом

Lym – лимфоциты

MIG/CXCL9 – монокин, индуцированный интерфероном гамма

MCP-1/CCL2 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1

MIP-1 α /CCL3 – макрофагальный воспалительный белок 1 α

MIP-1 β /CCL4 – макрофагальный воспалительный белок 1 β

MIP-3 α /CCL20 – макрофагальный воспалительный белок 3 α

NK – естественные (натуральные) киллеры (NK) (CD3-CD16+CD56+)

NKCD8+ – NK-киллеры, позитивные по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+)

RANTES/CCL5 – хемокин, регулируемый активацией, нормально экспрессируемый и секретируемый T-клетками

SCORAD – полуколичественная шкала оценки степени тяжести атопического дерматита

TARC/CCL17 – тимусом и активацией регулируемый хемокин

TCR – T-клеточный рецептор для взаимодействия с аллергеном (антигеном)

TGF- β – трансформирующий фактор роста бета

Th1 – T-хелперы 1 типа

Th2 – T-хелперы 2 типа

Th17 – T-хелперы 17 типа

Th22 – T-хелперы 22 типа

TNF α – фактор некроза опухолей альфа

TNK – T-NK-киллеры (CD3+CD16+CD56+)

TLRs – Толл-подобные рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под редакцией Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 336 с. – ISBN 978-5-9704-5010-9.
2. Альбанова В.И. Атопический дерматит / В.И. Альбанова, А.Н. Пампура. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 128 с. – ISBN 978-5-9704-3778-0.
3. Альбанова В.И. Атопический дерматит : учебное пособие / В.И. Альбанова, А.Н. Пампура. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 128 с. – ISBN 978-5-9704-3010-1.
4. Атопический дерматит : руководство для врачей / под редакцией Ю.В. Сергеева. – Москва : Медицина для всех, 2002. – 183 с. – ISBN 5-93649-009.
5. Атопический дерматит у детей / Т.Б. Касохов, З.А. Цораева, В.В. Касохова, А.И. Мазур // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 1. – С. 8–26. – URL: <http://science-medicine.ru/ru/article/view?id=861> (дата обращения: 17.07.2021).
6. Атопический дерматит у детей: некоторые проблемы диагностики и лечения / А.В. Кудрявцева, Ф.С. Флуер, Ю.А. Богуславская, Р.А. Мингалиев // Педиатрия. – 2017. – № 2. – С. 227–231.
7. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, А.А. Кубанова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – № 15 (3). – С. 279–294.
8. Атопический дерматит: клинические рекомендации / под редакцией А.А. Кубанова, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.М. Хаитова. – Москва, 2020. – 69 с.
9. Балаболкин И.И. Атопический дерматит у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2018. – 304 с. – ISBN 978-5-907098-00-8.

10. Балаболкин И.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева // Педиатрия. – 2017. – № 2. – С. 128–135.
11. Балаболкин И.И. Современные представления о патогенезе и терапии атопического дерматита у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева // Фарматека. – 2017. – № 1. – С. 53–60.
12. Баткаев Э. Лечение атопического дерматита у детей с измененным микробиоценозом кожи / Э. Баткаев, И. Попов // Врач. – 2017. – № 12. – С. 40–47.
13. «Белок старости» CCL11, «Белок молодости» GDF11 и их роль в возрастной патологии / В.Х. Хавинсон, Б.И. Кузник, Г.А. Рыжак [и др.] // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29, № 5. – С. 722–731.
14. Блюм-Пейтави У. Особенности течения и дифференциальная диагностика атопического дерматита у детей / У. Блюм-Пейтави // Педиатрия : приложение к журналу «Consilium medicum». – 2014. – № 1. – С. 27–30.
15. Варламов Е.Е. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита / Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура, В.С. Сухоруков. – DOI 10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63 (1). – С. 28–33.
16. Варламов Е.Е. Первичная профилактика атопического дерматита у детей / Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 5. – С. 21–25.
17. Взаимосвязь уровня интерлейкина 5 с характеристиками эозинофилов у детей с атопическим дерматитом / А.Н. Пампура, О.Б. Святкина, О.В. Морозова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2002. – № 81 (5). – С. 8–10.
18. Влияние "белка молодости" GDF11 и "белков старости" CCL11, GDF15, JAM-A на состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью / Б.И. Кузник, Е.С. Гусева, С.О. Давыдов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 527–539.

19. Влияние "белка старости" хемокина CCL11 на состояние системы гемостаза и кардиогемодинамические функции у женщин с эссенциальной гипертонией / Б.И. Кузник, С.О. Давыдов, Е.С. Гусева [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 3 (75). – С. 3–10.
20. Влияние тималина на показатели клеточного, гуморального иммунитета и качество жизни у пациентов пожилого возраста с COVID-19 / В.Х. Хавинсон, Б.И. Кузник, С.А. Рукавишникова [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32, № 6. – С. 51–55.
21. Внутриклеточные сигнальные молекулы как мишени для гемостимуляторов / В.В. Жданов, Г.Н. Зюзьков, Л.А. Мирошниченко, Е.В. Удут / Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 5. – С. 81.
22. Волошина М.А. Клинико-иммунологическая эффективность наружного лечения при atopическом дерматите : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Волошина Маргарита Александровна. – Томск, 2015. – 117 с.
23. Гетерогенность atopического дерматита у детей раннего возраста / Н.А. Иванова, Г.А. Кузьмина, Л.Т. Кочиш [и др.] // Педиатрия : приложение к журналу «Consilium medicum». – 2014. – № 2. – С. 26–30.
24. Горячкина М.В. Хлоропирамин: клинические аспекты применения. / М.В. Горячкина, Т.А. Белоусова // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 24. – С. 1785–1789.
25. Гостищева Е.В. Течение atopического дерматита у детей с учетом функциональных нарушений в иммунной, билиарной системах и их фармакотерапия : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гостищева Елена Викторовна. – Симферополь, 2014. – 23 с.
26. Динамика уровня аутоантител к коллагену I и III типов в сыворотке крови и кожном экссудате при atopическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В.

- Фефелова, Н.Н. Цыбиков, А.С. Котенко. – DOI 10.15789/1563-0625-ТСО-2471 // Медицинская иммунология. – 2022. – № 3 (24). – С. 597–604.
27. Дисфункция врожденного иммунитета у пациентов с послеоперационными когнитивными нарушениями после аортокоронарного шунтирования / Е.В. Маркелова, А.А. Зенина, А.А. Силаев [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 507–512.
28. Дифференцированность вариантов субпопуляций трансформированного фенотипа CD16⁺CD11b⁺ нейтрофильных гранулоцитов при острой вирусной и острой бактериальной инфекциях / И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе [и др.] // Иммунология. – 2016. – № 4. – С. 199–204.
29. Долгушин И.И. Секреторные функции нейтрофилов / И.И. Долгушин, А.Ю. Савочкина // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 210–212.
30. Дремина Н.Н. Эндотелины в норме и патологии / Н.Н. Дремина, М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 10 (2). – С. 210–214.
31. Дрождина М.Б. Иммунный ответ при атопическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стадийности в возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными процессами дерматологического и недерматологического профиля / М.Б. Дрождина, Е.В. Сулова // Медицинская иммунология. – 2021. – Т.23. – №2. – С. 237-244. DOI: 10.15789/1563-0625-IRI-2138
32. Евглевский А.А. Особенности реструктуризации хроматина нейтрофильных гранулоцитов при различных видах патологии и их диагностическое значение / А.А. Евглевский, И.В. Нестерова, С.В. Ковалева // Российский иммунологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 84–86.
33. Евглевский А.А. Хроматин ядер нейтрофильных гранулоцитов здоровых людей: фракции, спонтанная и индуцированная реструктуризация, ассоциированность с экспрессией генов цитокинов / А.А. Евглевский, И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова // Аллергология и иммунология. – 2016. – № 2. – С. 100–103.

34. Елисютина О.Г. Опыт использования современных средств по уходу за кожей серии атопик у детей с атопическим дерматитом / О.Г. Елисютина, А.О. Литовкина, Е.С. Феденко // Российский аллергологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 76–81.
35. Естественные киллеры: происхождение, фенотипы, функции / Е.В. Тыщук, В.А. Михайлова, С.А. Сельков, Д.И. Соколов – DOI 10.15789/1563-0625-NKC-2330 // Медицинская иммунология. – 2021. – №23(6). – С. 1207-1228.
36. Заславский Д.В. Профилактика и комплексное лечение атопического дерматита у детей / Д.В. Заславский, А.А. Абдусалямов, А.А. Сыдииков // Лечащий врач. – 2015. – № 6. – С. 48–54.
37. Значение "белка молодости" – GDF11 и "белков старости" – GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции кровяного давления у здоровых и страдающих гипертонической болезнью женщин / Б.И. Кузник, С.О. Давыдов, А.В. Степанов [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т. 62, № 2. – С. 46–52.
38. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий / Б.Г. Андрюков, Л.М. Сомова, Е.И. Дробот, Е.В. Матосова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – № 1 (68). – С. 4–18.
39. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда / М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина, О.В. Каня [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (6). – С. 1281–1287.
40. Инновационные средства ухода за кожей детей с атопическим дерматитом / Н.Б. Мигачева, Е.В. Орлов, С.И. Чаплыгина [и др.] // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 19. – С. 1391–1395.
41. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). ЛП ЛП–005440 от 04.04.2019 // Государственный реестр лекарственных средств : сайт. – URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=35e9abf3-7a26-4df4-8b26-7b1d20a3ed19&t= (дата обращения: 15.06.2021).

42. Казимирский А.Н. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки – регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета / А.Н. Казимирский, Ж.М. Салмаси, Г.В. Порядин // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – № 4. – С. 38–41.
43. Казимирский А.Н. Результаты комплексного иммунофармакологического изучения механизмов действия биорегуляционных препаратов / А.Н. Казимирский, Ж.М. Салмаси, И.В. Кулес // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. — Т. 172, № 7. – С. 48–51.
44. Камаев А.В. Зуд при atopическом дерматите у детей: известные механизмы и возможности его долгосрочного контроля / А.В. Камаев, О.В. Трусова, И.А. Камаева // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 142–146.
45. Касихина Е.И. Пробиотики в профилактике atopического дерматита и пищевой аллергии у детей / Е.И. Касихина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 4. – С. 37–42.
46. Кибалина И.В. Выявленные субпопуляции лимфоцитов в кожном экссудате при atopическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, М.А. Чикичева // Научные исследования молодых ученых : сборник статей XX Международной научно-практической конференции, г. Пенза, 5 сентября 2022 г. / ответственный редактор Г.Ю. Гуляев. – Пенза : Наука и Просвещение, 2022. – С. 101–103. – ISBN 978-5-00173-469-7.
47. Кибалина И.В. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе atopического дерматита / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 4. – С. 71–75. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 19.07.2021).
48. Кибалина И.В. Динамика уровня хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с atopическим дерматитом / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова. – DOI 10.15789/1563-0625-DOT-2461 // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 401–406.

49. Кибалина И.В. Динамика уровня хемокина IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с atopическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-51-55 // Вятский медицинский вестник. – 2022. – Т. 73, № 1. – С. 51–55.
50. Кибалина И.В. Изменение сывороточной концентрации хемокина RANTES/CCL5 в зависимости от стадии течения atopического дерматита / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.17513/spno.31182 // Современные проблемы науки и образования : электронное научное издание. – 2021. – № 6. – С. 117. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31182> (дата обращения: 13.11.2021).
51. Кибалина И.В. Исследование внеклеточных нейтрофильных ловушек в мазке-отпечатке у пациентов с atopическим дерматитом / И.В. Кибалина, Д.В. Цыбикова // Актуальные проблемы патофизиологии : научно-практическая конференция с международным участием, 28 октября 2020 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2020. – С. 57–59.
52. Кибалина И.В. Исследование внеклеточных нейтрофильных ловушек при atopическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, М.А. Чикичева // Актуальные вопросы современной науки и образования : сборник статей XXII Международной научно-практической конференции, г. Пенза, 5 сентября 2022 г. / ответственный редактор Г.Ю. Гуляев. – Пенза : Наука и Просвещение, 2022. – С. 229–231. – ISBN 78-5-00173-471-0.
53. Кибалина И.В. Исследование концентрации аутоантител к эластину в сыворотке крови у пациентов с atopическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.17513/spno.31116 // Современные проблемы науки и образования : электронное научное издание. – 2021. – № 5. – С. 81. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31116> (дата обращения: 06.10.2021).
54. Кибалина И.В. Исследование концентрации Толл-подобных рецепторов в сыворотке крови у пациентов с atopическим дерматитом / И.В. Кибалина //

- Актуальные проблемы патофизиологии : научно-практическая конференция с международным участием, 3 ноября 2021 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 50–53.
55. Кибалина И.В. Концентрация хемокина CCL5 в сыворотке крови у взрослых с atopическим дерматитом / И.В. Кибалина // Наука. Технологии. Инновации : сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции, г. Стерлитамак, 29 августа 2021 г. – Стерлитамак : АМИ, 2021. – С. 19–22. – ISBN 978-5-907491-16-8.
56. Кибалина И.В. Концентрация хемокина CCL5 в сыворотке крови у подростков с atopическим дерматитом / И.В. Кибалина // Информация как двигатель научного прогресса : сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции, г. Таганрог, 4 сентября 2021 г. – Стерлитамак : АМИ, 2021. – С. 8–12. – ISBN 978-5-907491-19-9.
57. Кибалина И.В. Некоторые показатели врожденного звена иммунной системы в патогенезе atopического дерматита / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков // Наука в современном мире: результаты исследований и открытий : сборник научных трудов по материалам VII Международной научно-практической конференции, г.-к. Анапа, 08 сентября 2022 г. – Анапа : НИЦ ЭСП в ЮФО, 2022. – С. 51–55. – ISBN 978-5-95283-949-6.
58. Кибалина И.В. Патологические процессы при участии эндотелина-1 при atopическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков // Актуальные вопросы науки и практики и перспективы их решений : сборник научных трудов по материалам VII Международной научно-практической конференции, г.-к. Анапа, 06 сентября 2022 г. – Анапа : НИЦ ЭСП в ЮФО, 2022. – С. 12–16. – ISBN 978-5-95283-947-2.
59. Кибалина И.В. Роль бактериальной обсеменённости кожи в патогенезе atopического дерматита / И.В. Кибалина // Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты : X Международная научно-практическая конференция, 25-29 ноября 2019 г., г.

Чита / ответственный редактор С.Т. Кохан. – Чита : ЗабГУ, 2019. – С. 38–39.
– ISBN 978-5-9293-2532-8.

60. Кибалина И.В. Роль эндотелина-1 в патогенезе атопического дерматита / И.В. Кибалина // 14 IFDS 2021 : международный форум дерматовенерологов и косметологов : сборник тезисов, 17-19 марта 2021 г., г. Москва. – Москва, 2021. – С. 39–40.
61. Кибалина И.В. Роль эндотелина-1 и аутоантител к нему в патогенезе атопического дерматита: исследование случай-контроль / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.25208/vdv478 // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, № 1. – С. 34–40.
62. Кибалина И.В. Содержание некоторых хемокинов в кожном экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.52485/19986173_2021_4_77 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2021. – № 4. – С. 77–87. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 21.02.2022).
63. Кибалина И.В. Уровень хемокина CXCL9 у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков // Современное состояние и перспективы развития науки и образования: проблемы и решения : сборник научных трудов по материалам VII Международной научно-практической конференции, г.-к. Анапа, 07 сентября 2022 г. – Анапа : НИЦ ЭСП в ЮФО, 2022. – С. 4–8. – ISBN 978-5-95283-948-9.
64. Кибалина И.В. Фенотипы лимфоцитов в экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова. – DOI 10.17816/КМЖ2022-357 // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 3. – С. 357–363.
65. Киндеева Е.Т. Опыт использования крем-эмолянта для тела у детей с атопическим дерматитом / Е.Т. Киндеева, Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 1. – С. 59–62.

66. Клиническая оценка В- и Т-лимфоцитов у пациентов с хирургическим сепсисом / Е.В. Маркелова, В.А. Лазанович, В.Б. Шуматов [и др.] // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 4. – С. 344–353.
67. Клинические рекомендации. Атопический дерматит : утверждено в 2020 г. – 2020. – 75 с.
68. Кныш С.В. Цитокиновый профиль у пациентов с опоясывающим герпесом и постгерпетической невралгией / С.В. Кныш, Е.В. Маркелова, Т.А. Невежкина // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5. – С. 107.
69. Кожевников С.А. Рациональный подход к терапии атопического дерматита у детей / С.А. Кожевников, М.Л. Максимов // РМЖ. – 2015. – № 3. – С. 137–141.
70. Кондратьева Ю.С. Опыт применения 0,1% метилпреднизолона ацепоната в комплексной терапии стероидчувствительных дерматозов / Ю.С. Кондратьева, В.В. Кархова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 1. – С. 93–98.
71. Короткие пептиды: регуляция функций кожи при старении / В.Х. Хавинсон, Н.С. Линькова, А.С. Дятлова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 1. – С. 46–54.
72. Короткий Н.Г. Новые лекарственные формы гидрокортизона 17–бутирата в арсенале средств для наружной терапии атопического дерматита у детей / Н.Г. Короткий, Б.Н. Гамаюнов // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – № 4. – С. 74–77.
73. Корреляционные взаимоотношения исследуемых показателей в кожном экссудате пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков, М.А. Чикичева // Наука и инновации – современные концепции : сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума, г. Москва, 9 сентября 2022 г. / ответственный редактор Д.Р. Хисматуллин. – DOI 10.34660/INF.2022.50.48.259. – Москва : Издательство Инфинити, 2022. – С. 74–78. – ISBN 978-5-905695-78-0.

74. Косметология. Клиническое руководство / О.М. Бурлыгина, А.В. Карпова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 657. – ISBN 978-5-9704-4386-6.
75. Кочергин Н.Г. Комбинированная наружная терапия при атопическом дерматите / Н.Г. Кочергин, О.Ю. Олисова // Фарматека. – 2017. – № 4. – С. 44–49.
76. Крохалева Ю.А. Агрегационная активность тромбоцитов у больных ишемическим инсультом – носителей генетического полиморфизма некоторых ТОЛЛ-подобных рецепторов / Ю.А. Крохалева, Н.Н. Страмбовская, Б.И. Кузник // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63, № 1. – С. 15–23.
77. Крохалева Ю.А. Лимфоцитарно–тромбоцитарная адгезия у больных ишемическим инсультом – носителей генетического полиморфизма некоторых ТОЛЛ-подобных рецепторов / Ю.А. Крохалева, Н.Н. Страмбовская, Б.И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 2 (74). – С. 63–69.
78. Круглый стол. Атопический дерматит: базовый уход за кожей детей как важная часть терапии / А. Звулунов, В.З. Денис // Дерматология : приложение к журналу «Consilium medicum». – 2017. – № 3. – С. 8–11.
79. Кубанов А.А. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года / А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – № 95 (4). – С. 8–23.
80. Кудрявцева А. Атопический дерматит у детей: возможные причины прогрессирования заболевания, лечение / А. Кудрявцева, А. Мингалиев, Е. Нескородова // Врач. – 2015. – № 5. – С. 30–33.
81. Кудрявцева А.В. Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при атопическом дерматите // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 4. – С. 82–89.
82. Кузник Б.И. Влияние тималина на системы иммунитета, гемостаза и уровень цитокинов у пациентов с различными заболеваниями. Перспективы

- применения при COVID-19 / Б.И. Кузник, В.Х. Хавинсон // *Врач.* – 2020. – Т. 31, № 7. – С. 18–26.
83. Кузник Б.И. Хемокин CCL2 и его рецептор CCR2 в регуляции когнитивных функций и развитии возрастных болезней / Б.И. Кузник, Н.И. Чалисова, Е.С. Гусева // *Успехи современной биологии.* – 2022. – Т. 142, № 2. – С. 107–119.
84. Ларькина Л.В. Особенности клинического течения и обмена коллагена у детей и подростков, больных ювенильной склеродермией : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ларькина Лина Викторовна. – Самара, 2005. – 23 с.
85. Ларькова И.А. Тактика наружной противовоспалительной терапии атопического дерматита у детей и подростков / И.А. Ларькова, Л.Д. Ксензова // *Дерматология : приложение к журналу «Consilium medicum».* – 2014. – № 3. – С. 4–7.
86. Ларькова И.А. Эффективная терапия атопического дерматита у детей, осложненного вторичной инфекцией // *Медицинский совет.* – 2016. – № 1. – С. 162–167.
87. Ларькова И.А. Эффективность дифференцированной наружной терапии при атопическом дерматите у детей / И.А. Ларькова, Л.Д. Ксензова // *Фарматека.* – 2014. – № 6-2. – С. 27–31.
88. Лиганды хемокинового рецептора CXCR3 при саркоидозе / Н.М. Лазарева, О.П. Баранова, И.В. Кудрявцев [и др.]. – DOI 10.15789/1563–0625–CCR–2181 // *Медицинская иммунология.* – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 73–86.
89. Локальный и системный иммунный ответ у больных тяжелым атопическим дерматитом / Т.М. Филимонова, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко, Д.Д. Ниязов [и др.] // *Российский аллергологический журнал.* – 2011. – № 5. – С. 10–15.
90. Маркелова Е.В. Динамика показателей врожденного иммунитета при остром повреждении почек после аортокоронарного шунтирования / Е.В. Маркелова, О.И. Фомина, В.Ю. Арсенина // *Российский иммунологический журнал.* – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 515–522.

91. Мигачева Н.Б. Спектр сенсibilизации у детей раннего возраста с атопическим дерматитом и характер его взаимосвязи со степенью тяжести заболевания // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. – № 1-2. – С. 118–122.
92. Мингалиев Р.А. Атопический дерматит у детей как мультифакториальное заболевание, причины возникновения и особенности лечения / Р.А. Мингалиев, А.В. Кудрявцева // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – № 1. – С. 8–14.
93. Мирзоян В.Л. Атопический дерматит. Алгоритмы диагностики и лечения : учебное пособие / В.Л. Мирзоян, К.И. Разнатовский, К.Н. Монахов. – Санкт-Петербург : Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. – 64 с.
94. Модифицированная гидротерапия в комплексном лечении атопического дерматита у детей / К.Н. Сорокина, М.А. Уфимцева, Н.А. Белоконова, А. Наронова // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 4. – С. 75–79.
95. Монахов К.Н. Применение пробиотиков с *lactobacillus rhamnosus* gg в профилактике атопического дерматита у детей / К.Н. Монахов, Д.К. Домбровская, Э.В. Назаренко // Фарматека. – 2017. – № 1. – С. 61–65.
96. Монахов К.Н. Современные представления о возможностях профилактики атопического дерматита у детей при помощи пробиотиков / К.Н. Монахов, Д.К. Домбровская // Фарматека. – 2016. – № 14. – С. 20–24.
97. Москалёв А.В. Роль хемокинов в развитии противовирусного иммунного ответа / А.В. Москалёв, А.С. Рудой, В.Я. Апчел // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – № 3 (59). – С. 183–188.
98. Мясоедова Е.И. Аутоиммунные реакции на коллаген у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 9–12.
99. Нейтрофилы, лимфоциты и их соотношение как предикторы исходов у больных COVID-19 / Б.И. Кузник, Ю.Н. Смоляков, В.Х. Хавинсон [и др.] //

- Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2021. – Т. 65, № 4. – С. 34–41.
100. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова [и др.] // Иммунология. – 2015. – № 4. – С. 257–265.
101. Новые возможности диагностики и исследования патогенеза различных видов воспаления / А.Н. Казимирский, Ж.М. Салмаси, Г.В. Порядин, М.И. Панина // Патофизиология и экспериментальной терапия. – 2022. – Т. 66, № 2. – С. 34–42.
102. Новые иммунологические биомаркеры острых вирусных и бактериальных инфекций: детекция дифференцированной трансформации фенотипа нейтрофильных гранулоцитов / Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе, С.В. Ковалева [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2015. – № 4. – С. 383.
103. Новые тенденции в профилактике атопического дерматита у детей / В. Ревякина, Е.Ю. Березина, Т.Б. Сенцова [и др.] // Педиатрия. – 2014. – № 3. – С. 6–11.
104. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 219–230.
105. Оптимизация типа коллагена каркаса в биоинженерных конструкциях для заживления язв кожи с учетом эмбриогенеза кожи у эмбрионов человека / Е.Ю. Шаповалова, Т.А. Бойко, Ю.Г. Барановский [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 5. – С. 107–109.
106. Особенности дисбаланса системы цитокинов, адипокинов, матриксной металлопротеиназы 9 и ее ингибиторов в зависимости от клинических проявлений атеросклероза / Е.П. Турмова, Е.В. Маркелова, П.Ф. Кикун // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 2-1 (22). – С. 584–586.
107. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите / О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко, М.Н. Болдырева,

- Г.О. Гудима // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 3–14.
108. Особенности наружной терапии атопического дерматита у детей: роль метилпреднизолона ацепоната / Ю.Г. Левина, А.А. Алексеева, Е.А. Вишнёва [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – № 5. – С. 52–58.
109. Особенности цитокинового профиля у детей раннего возраста с множественной непереносимостью пищевых белков / Е.Е. Варламов, Т.В. Виноградова, А.А. Чусляева, А.Н. Пампура // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 76–80.
110. Оценка динамики содержания интерлейкина-17 и интерлейкина-4 в сыворотке крови при посттравматическом остеомиелите нижней челюсти / Е.В. Паскова, К.И. Шахгельдян, Е.В. Маркелова // Клиническая стоматология. – 2019. – № 2 (90). – С. 62–64.
111. Оценка состояния малых субпопуляций Т-лимфоцитов при различных иммуно-опосредованных заболеваниях / Е.В. Маркелова, С.В. Кныш, В.А. Малков [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 341, № 11. – С. 45–50.
112. Оценка фенотипа иммунного ответа у пациентов с хирургическим сепсисом в зависимости от течения и исходов заболевания / В.А. Лазанович, Е.В. Маркелова, В.Б. Шуматов, А.В. Костюшко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 26–30.
113. Павлова К.С. Уход за кожей как способ восстановления микробиома у больных атопическим дерматитом // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 17–22.
114. Паршина А.А. Возможности визуализации нейтрофильных внеклеточных ловушек в культуре методом световой микроскопии / А.А. Паршина, Н.Н. Цыбиков // Актуальные проблемы патофизиологии : научно-практическая конференция с международным участием, 3 ноября 2021 г., г.

Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 71–72.

115. Паршина А.А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки / А.А. Паршина, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.7868/S004213241805006X // Успехи современной биологии. – 2018. – Т. 138, № 5. – С. 488–502.
116. Патент № 2694223 Российская Федерация, МПК G01N 33/533 (2006.01). Способ прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при атопическом дерматите : заявка № 2018147827 от 29.12.2018 : опубл. 10.07.2019 / Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В, Терешков П.П. ; патентообладатель : Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 7 с.
117. Патент № 2703546 Российская Федерация, МПК G01N 33/68 (2006.01). Способ прогнозирования риска развития атопического дерматита у детей : заявка № 2019102499/04 от 29.01.2019 : опубл. 21.10.2019 / Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Терешков П.П. ; патентообладатель : Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 5 с.
118. Патент № 2738722 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/48. Способ прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при атопическом дерматите : заявка № 2020107208 от 17.02.2020 : решение о выдаче патента РФ от 26.10.2020 / Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В. ; патентообладатель : Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 7 с.
119. Патогенетические механизмы действия белков ирисина, GDF11, GDF15, CCL11 и JAM-A на состояния липидного обмена и

- гемодинамических функций при гипертонической болезни / Е.С. Гусева, С.О. Давыдов, Б.И. Кузник [и др.] // Актуальные проблемы патофизиологии : научно-практическая конференция с международным участием, 28 октября 2020 г., г. Чита / под общей ред. Н.В. Ларёвой. – Чита, 2020. – С. 22–26. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана.
120. Патогенетические особенности цитокинового профиля у пациентов с atopическим дерматитом в зависимости от возраста / Е.Е. Варламов, О.Г. Елисютина, Т.В. Виноградова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 4-5. – С. 37–42.
121. Патогенетическое обоснование и дифференцированное назначение иммунодепрессивной терапии детей, страдающих atopическим дерматитом / Н.В. Кунгуров, Н.В. Зильберберг, Ю.В. Кениксфест [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 11. – С. 55–58.
122. Патологическая роль хемокина MIG/CXCL9 в развитии atopического дерматита / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова, Л.Ф. Шолохов. – DOI 10.29413/ABS.2022-7.2.11 // Acta biomedica scientifica – 2022. – № 2. – С. 99–104.
123. Пептид AED активирует экспрессию генов и синтез белков дифференцировки фибробластов кожи человека при репликативном старении / Е.О. Гутоп, Н.С. Линькова, Н.В. Фридман [и др.] // Молекулярная медицина. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 32–38.
124. Перинатальные факторы риска atopического дерматита у детей в зависимости от наличия аллергических заболеваний у матери / Э.Б. Белан, А.С. Гавриков, А.А. Касьянова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2014. – № 15 (1). – С. 41–42.
125. Петрова А.И. Клинико-иммунологические маркеры течения острого обструктивного бронхита у детей дошкольного возраста / А.И. Петрова, И.Н. Гаймоленко, П.П. Терешков. – DOI 10.20333/2500136–2019–6–32–36 // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 6. – С. 32–36.

126. Петрова К.С. Хлоропирамин (Супрастин) – современные аспекты применения в терапии аллергодерматозов / К.С. Петрова, Г.А. Петрова // Русский медицинский журнал. Фармакотерапия. – 2014. – № 8. – С. 617–620.
127. Пилотное исследование использования продуктов класса органик в питании детей с атопическим дерматитом / К.С. Казначеев, Л.Ф. Казначеева, И.Н. Скидан [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 3. – С. 98–103.
128. Поддерживающая терапия при атопическом дерматите у взрослых и детей / Е.В. Матушевская, О.Д. Коцарева, Ю.И. Матушевская, Е.В. Свирщевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – № 4. – С. 14–20.
129. Попова О.А. Роль вспомогательной базисной терапии в комплексном лечении атопического дерматита / О.А. Попова // Бюллетень медицинских интернет конференций. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 361.
130. Потехина Ю.П. Структура и функции коллагена // Российский остеопатический журнал. – 2016. – № 1-2 (32-33). – С. 87–99.
131. Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций / И.В. Кукес, Ж.М. Салмаси, К.С. Терновой [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 72–88.
132. Применение наружных средств, содержащих соединения серебра, в терапии больных пиодермиями / А.В. Самцов, И.Н. Теличко, А.В. Стаценко, В.Р. Хайрутдинов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 1. – С. 75–80.
133. Ревякина В.А. Антигистаминные препараты в клинической практике / В.А. Ревякина // Русский медицинский журнал. Аллергология. – 2014. – № 11. – С. 854–856.

134. Ревякина В.А. Современные тенденции в комплексной наружной терапии атопического дерматита у детей // Лечащий врач. – 2014. – № 6. – С. 38–40.
135. Ревякина В.А. Современный взгляд на проблему коррекции клинической симптоматики атопического дерматита у детей // Педиатрия : приложение к журналу «Consilium medicum». – 2017. – № 1 – С. 93–96.
136. Ревякина В.А. Этапная терапия атопического дерматита у детей / В.А. Ревякина // Педиатрия : приложение к журналу «Consilium medicum». – 2015. – № 1 – С. 50–53.
137. Репкина О.В. Атопические дерматиты у детей / О.В. Репкина // Управление качеством медицинской помощи. – 2016. – № 1-2. – С. 104–113.
138. Родионов А.Н. Клиническая дерматология. Иллюстрированное руководство / А.Н. Родионов, Д.В. Заславский, А.А. Сыдилов ; под редакцией А.Н. Родионова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 712 с. – ISBN 978-5-9704-4880-9.
139. Роль "белков молодости и старости" в патогенезе гипертонической болезни / Б.И. Кузник, С.О. Давыдов, А.В. Степанов [и др.] // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31, № 3. – С. 362–367.
140. Роль интрелейкина-6 и трансформирующих факторов роста в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы / А.С. Хохлова, Е.В. Маркелова, А.А. Петров [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 16, №1. – С. 159–162.
141. Роль коллагена и аутоантител к нему в патогенезе кожных заболеваний / И.В. Кибалина, А.А. Смольникова, А.С. Конух, М.А. Рабольт // Medicus. – 2022. – № 5 (47). – С. 19–22.
142. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы / Е.П. Зинина, С.В. Царенко, Д.Ю. Логунов [и др.]. – DOI 10.21320/1818–474X–2021–1–77–89 // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – № 1. – С. 77–89.

143. Роль сигнальных молекул в регуляции гранулоцитопоза при стрессиндуцирующем воздействии / В.В. Жданов, Л.А. Мирошниченко, Е.В. Удут [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 166, № 9. – С. 315–319.
144. Роль цитокин-опосредованных механизмов в развитии посттравматического остеомиелита нижней челюсти / Е.В. Паскова, Е.В. Маркелова, К.И. Шахгельдян // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 953–958.
145. Роль JAK/STAT3-сигналинга в стимуляции функций мезенхимных клеток–предшественников фактором роста фибробластов / Г.Н. Зюзьков, Е.В. Удут, Л.А. Мирошниченко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165, № 1. – С. 25–28.
146. Русинова Т.В. Сравнительная оценка иммуотропных эффектов *in vitro* дерината и синтетического агониста TLR9 на рецепторную функцию нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов в норме и при инфекционном процессе / Т.В. Русинова, Г.А. Чудилова, Н.В. Колесникова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 5. – С. 94–97.
147. Самцов А.В. Лечение атопического дерматита: преимущества такролимуса перед топическими кортикостероидами / А.В. Самцов, А.В. Сухарев, А.В. Патрушев // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 19. – С. 4–10.
148. Сергеев А.Ю. Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах / А.Ю. Сергеев, Г.Н. Бурцева, В.Ю. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 4. – С. 42–55.
149. Славянская Т.А. Атопический дерматит у детей: комбинированная иммунотерапия осложненных форм заболевания / Т.А. Славянская, В. Деркач, Б. Сангидорж // Российский иммунологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 727–730.

150. Славянская Т.А. Современные подходы к специфической иммунотерапии детей с атопическим дерматитом / Т.А. Славянская, В. Деркач, Р.И. Сепиашвили // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 5. – С. 31–38.
151. Смирнова Г.И. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей // Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 2. – С. 49–56.
152. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: достижения и перспективы // Российский педиатрический журнал. – 2017. – № 2. – С. 99–107.
153. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении // Лечащий врач. – 2017. – № 4. – С. 12–19.
154. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: управление течением болезни // Лечащий врач. – 2014. – № 6. – С. 7–13.
155. Смирнова Г.И. Диагностика и лечение осложненных форм атопического дерматита у детей // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 59–66.
156. Смирнова Г.И. Управление течением болезни: атопический дерматит у детей // Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 6. – С. 45–53.
157. Смолкин Ю.С. Десять заблуждений, или распространенные ошибки в лечении атопического дерматита у детей / Ю.С. Смолкин, К.В. Сердобинцев, О.Ю. Смолкина // Педиатрия : приложение к журналу «Consilium medicum». – 2016. – № 3. – С. 116–120.
158. Снарская Е.С. Роль Толл-подобных рецепторов (TLR), активаторов врожденного иммунитета в патогенезе ряда дерматозов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 2. – С. 47–50.
159. Соболева Н.Г. Атопический дерматит у детей раннего возраста с проявлениями дисфункции ЖКТ и кожного синдрома / Н.Г. Соболева, О.В. Первишко // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 212–213.
160. Современная оценка цитокинового статуса детей при атопическом дерматите / Т.В. Виноградова, А.А. Чусляева, Е.Е. Варламов [и др.] //

- Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 59 (1). – С. 82–87.
161. Современные иммунофармакологические возможности оценки свойства бензидамина для влияния на клетки врожденного и адаптивного иммунитета / А.Н. Казимирский, Ж.М. Салмаси, Г.В. Порядин, И.В. Кукес // Медицинский совет. – 2021. – № 11. – С. 111–117.
162. Современные представления о патогенезе и принципах наружной терапии атопического дерматита у детей / Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – № 6. – С. 584–589.
163. Современные средства ухода за кожей в базисной терапии атопического дерматита у детей / И.А. Ларькова, В.А. Ревякина, П. О. Кравцова, Е. Д. Кувшинова // Педиатрия : приложение к журналу «Consilium medicum». – 2017. – № 1. – С. 86–88.
164. Современные технологии медицинской реабилитации детей с атопическим дерматитом / И.В. Погонченкова, М.А. Рассулова, М.А. Хан [и др.] // Доктор.Ру. – 2016. – № 12-2. – С. 44–48.
165. Современные топические глюкокортикостероиды при лечении атопического дерматита / А.В. Сухарев, А.В. Патрушев, Р.Н. Назаров [и др.] // Consilium medicum. – 2014. – № 6. – С. 98–100.
166. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений / С.К. Джораева, В.В. Гончаренко, Е.В. Щеголева [и др.] // Дерматология и венерология. – 2015. – № 2. – С. 5–19.
167. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» / С.В. Хайдуков, Л.А. Байрун, А.В. Зурочка [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т.8(17). – № 4. – С. 974-992.

168. Старение фибробластов кожи: генетические и эпигенетические факторы / Е.О. Гутоп, А.С. Дятлова, Н.С. Линькова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 6. – С. 908–914.
169. Стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках / Г.Н. Зюзьков, Е.В. Удут, Л.А. Мирошниченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 5. – С. 94–95.
170. Тактика введения прикорма у детей с атопическим дерматитом / О.В. Трусова, И.В. Макарова, А.В. Камаев, Л.А. Галенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 2. – С. 89–93.
171. Т-лимфоциты – «цензорные» клетки иммунной системы / А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский, А.В. Апчел, В.Н. Цыган // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – №2. – С. 191-197. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma25943>
172. Торопова Н.П. Атопический дерматит детей и подростков – эволюция взглядов на патогенез и подходы к терапии / Н.П. Торопова, К.Н. Сорокина, Т.С. Лепешкова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 6. – С. 50–59.
173. Тренева М.С. Первичная профилактика атопического дерматита у детей: состояние проблемы и перспективы выхода из кризиса / М.С. Тренева, А.Н. Пампура // Педиатрия. – 2015. – № 4. – С. 8–13.
174. Уровень α -дефензинов (1–3) у пациентов атопическим дерматитом / И.В. Петрищева, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 10. – С. 165–166.
175. Уровень хемокина MIP-3 α в сыворотке крови пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков, М.А. Чикичева // Научные исследования и современное образование : материалы Всероссийской научно-практической конференции, г. Чебоксары, 7 сентября

- 2022 г. / редкол. О.Н. Широков [и др.]. – Чебоксары : Интерактив плюс, 2022. – С. 1–3.
176. Уровень эндотелина-1 и α -дефензинов у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Петрищева, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова, П.П. Терешков // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – № 1. – С. 50–56. DOI: 10.17116/klinderma2015168-70
177. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. – Москва, 2015. – 40 с.
178. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва : Деловой экспресс, 2016. – 768 с. – ISBN 978-5-89644-123-6.
179. Федорцов О.Е. Новые подходы к диагностике атопического дерматита детей / О.Е. Федорцов, О.Н. Мочульская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 3. – С. 99–104.
180. Физическая и реабилитационная медицина : национальное руководство / под редакцией Г.Н. Пономаренко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 688 с. – ISBN 978-5-9704-3606-6.
181. Хавинсон В.Х. Пептиды, геном, старение / В.Х. Хавинсон. – Москва : РАН, 2020. – 58 с. – ISBN 978-5-907036-84-0.
182. Хамаганова И.В. Наружная терапия с использованием 0,1%-ного метилпреднизолона ацепоната в комплексном лечении атопического дерматита у детей / И.В. Хамаганова, А.А. Цыкин // Фарматека. – 2018. – № 1. – С. 43–47.
183. Цитокины как индикаторы состояния организма при инфекционных заболеваниях. анализ экспериментальных данных / А.А. Яковлев, А.И. Абакумов, А.В. Костюшко, Е.В. Маркелова // Компьютерные исследования и моделирование. – 2020. – Т. 12, № 6. – С. 1409–1426.
184. Цитокины «Кожного окна» при атопическом дерматите / Д.С. Загрешенко, В.В. Климов, А.А. Денисов, Т.И. Саликова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2009. №3. URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokiny-kozhnogo-okna-pri-atopicheskom-dermatite> (дата обращения: 13.10.2021).

185. Цыкин А.А. Применение метилпреднизолона ацепоната в комплексной терапии atopического дерматита у детей / А.А. Цыкин, И.В. Хамаганова // Фарматека. – 2017. – № 11. – С. 52–56.
186. Чебуркин А.А. Анализ противовоспалительной терапии у детей с atopическим дерматитом: как избежать ошибок? // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2014. – № 3. – С. 22–28.
187. Чикин В.В. Метилпреднизолона ацепонат и декспантенол в топической терапии больных АтД // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 5. – С. 112–116.
188. Чусляева А.А. Современные подходы к наружной терапии atopического дерматита у детей // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 8. – С. 626–630.
189. Щегельская Т.Ю. Современный взгляд на базовый уход за кожей детей при atopическом дерматите / Т.Ю. Щегельская, О.Я. Цейтлин // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 18. – С. 1210–1216.
190. Экспрессия коллагена I типа, сиртуина-6 и матриксной металлопротеиназы-1 в фибробластах кожи человека в процессе длительного культивирования / Н.В. Фридман, Н.С. Линькова, В.О. Полякова [и др.] // Морфология. – 2018. – Т. 153, № 1. – С. 39–44.
191. Эффективность озонотерапии при atopическом дерматите у детей разного возраста / Я.Ю. Иллек, Е.В. Сулова, А.В. Галанина [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2017. – № 3. – С. 186–188.
192. Янчевская Е.Ю. Анализ оценок степени тяжести atopического дерматита у детей / Е.Ю. Янчевская, О.А. Башкина, М. Бен Мбарек // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – № 6. – С. 334–339.
193. Ярилин А.А. Иммунология : учебник / А.А. Ярилин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с. – ISBN 978-5-9704-1319-7.

194. A molecular mechanism for IL-4 suppression of loricrin transcription in epidermal keratinocytes: implication for atopic dermatitis pathogenesis / L. Bao, G.C. Mohan, J.B. Alexander [et al.]. – DOI 10.1177/1753425917732823 // *Innate Immun.* – 2017. – Vol. 23 (8). – P. 641–647.
195. A-NAC-specific autoreactive CD8⁺ T cells in atopic dermatitis are of an effector memory type and secrete IL-4 and INF- γ / L.M. Roesner, A. Heratizadeh, S. Wieschowsky [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1500351 // *Journal of Immunology.* – 2016. – Vol. 196. – P. 3245–3252.
196. A new schizophrenia model: Immune activation is associated with induction of different neurotoxic products which together determine memory impairments and schizophrenia symptom dimensions / S. Sirivichayakul, B. Kanchanatawan, S. Thika [et al.]. – DOI 10.2174/1871527317666181119115532 // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* – 2019. – Vol. 18. – P. 124–140.
197. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas / A.M. Reda, A. Elgendi, A.I. Ebraheem [et al.]. – DOI 10.1080/09546634.2018.1524823 // *J Dermatolog Treat.* – 2019. – Vol. 30 (4). – P. 366–373.
198. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis / Y.C. Giam, A.A. Hebert, M.V. Dizon [et al.] // *Asia Pacific Allergy.* – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 120–128.
199. A single intradermal injection of IFN- γ induces an inflammatory state in both non-lesional psoriatic and healthy skin / L.M. Johnson-Huang, M. Suarez-Farinas, K.C. Pierson [et al.]. – DOI 10.1038/jid.2011.458 // *J Invest Dermatol.* – 2012. – Vol. 132. – P. 1177–1187.
200. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards / M. Futamura, Y.A. Leshem, K.S. Thomas [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2016. – Vol. 74 (2). – P. 288–294.
201. Activation of donor lymphocyte subpopulations with IgG-class autoantibodies to elastin in patients with atopic dermatitis / I.V. Kibalina, E.V. Fefelova, N.N. Thybikov, M.A. Chikicheva. – DOI 10.34660/INF.2022.22.67.246

- // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : proceedings of the International Conference, Beijing, PRC, September 6, 2022. – Beijing : Scientific publishing house Infinity, 2022. – C. 81–85. – ISBN 978-5-905695-82-7.
202. Allergen immunotherapy in atopic dermatitis / E. Ridolo, I. Martignago, G.G. Riario-Sforza, C. Incorvaia. – DOI 10.1080/1744666X.2018.1401469 // Expert Review of Clinical Immunology. – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 61–68.
203. An association between IL-9 and IL-9 receptor gene polymorphisms and atopic dermatitis in a Korean population / J.H. Namkung, J.E. Lee, E. Kim [et al.]. – DOI 10.1111/cei.12198 // J Dermatol Sci. – 2011. – Vol. 62. – P. 16–21.
204. Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: current prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea and treatment strategies / M.Y. Jung, J.Y. Chung, H.Y. Lee [et al.]. – DOI 10.5021/ad.2016.28.4.470 // Ann Dermatol. – 2015. – Vol. 27 (4). – P. 398–403.
205. Anti-inflammatory activities of colloidal oatmeal (*Avena sativa*) contribute to the effectiveness of oats in treatment of itch associated with dry, irritated skin / K.A. Reynertson, M. Garay, J. Nebus [et al.] // Journal of Drugs in Dermatology. – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 43–48.
206. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis / K. Horimukai, K. Morita, M. Narita [et al.] // Journal of Allergy & Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 134, № 4. – P. 824–830.
207. *Aquaphilus dolomiae* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4+ T cell activation / H. Martina, E. Laborel-Prenerona, F. Frayssesa [et al.]. – DOI 10.3109/13880209.2016.1173069 // Pharmaceutical Biology. – 2016. – Vol. 54, № 11. – P. 2782–2785.
208. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis / I. Snast, O. Reiter, E. Hodak [et al.]. – DOI 10.1007/s40257-017-0324-7 // Am J Clin Dermatol. – 2018. – Vol. 19 (2). – P. 145–165.
209. Association of atopic dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis / R. Kantor, A. Kim, J.P. Thyssen, J.I. Silverberg. – DOI

- 10.1016/j.jaad.2016.07.017 // *J Am Acad Dermatol.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1119–1125.
210. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants / C. Flohr, M. Perkin, K. Logan [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2014. – Vol. 134, № 2. – P. 345–350.
211. Atopic dermatitis and the atopic march revisited / S.C. Dharmage, A.J. Lowe, M.C. Matheson [et al.]. – DOI 10.1111/all.12268 // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69. – P. 17–27.
212. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities / C.G. Mortz, K.E. Andersen, C. Dellgren [et al.]. – DOI 10.1111/all.12619 // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70, № 7. – P. 836–845.
213. Atopic Dermatitis in Israeli Adolescents from 1998 to 2013: Trends in Time and Association with Migraine / R. Shreberk-Hassidim, A. Hassidim, Y. Gronovich [et al.] // *Pediatric Dermatology.* – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 247–252.
214. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies / M. Furue, T. Chiba, G. Tsuji [et al.] – DOI:10.1016/j.alit.2016.12.002 // *Allergology International.* – 2017. – Vol. 66. – P. 398–403.
215. Atopic dermatitis: skin care and topical therapies / D.M. Fleischer, J. Udkoff, J. Borok [et al.]. – DOI 10.12788/j.sder.2017.035 // *Semin Cutan Med Surg.* – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 104–110.
216. Atopic march: collegium internationale allergologicum update 2020 / M. Aw, J. Penn, G.M. Gauvreau [et al.]. – DOI 10.1159/000502958 // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 181 (1). – P. 1–10.
217. Bantz S.K. The atopic march: Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma / S.K. Bantz, Z. Zhu, T. Zheng // *Journal of clinical and cellular immunology.* – 2014. – Vol. 5, issue 2. – P. 202.

218. Bao L. IL-4 up-regulates epidermal chemotactic, angiogenic, and proinflammatory genes and down-regulates antimicrobial genes in vivo and in vitro: relevant in the pathogenesis of atopic dermatitis / L. Bao, V.Y. Shi, L.S. Chan. – DOI 10.1016/j.cyto.2012.10.031 // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 61 (2). – P. 419–425.
219. Baretella O. Endothelium – dependent contractions: prostacyclin and endothelin-1, partners in crime? / O. Baretella, P.M. Vanhoutte. – DOI 10.1016/bs.apha.2016.04.006 // *Adv Pharmacol*. – 2016. – Vol. 77. – P. 177–208.
220. Bergmann K.C. History of Allergy / K.C. Bergmann. – Basel : Karger AG, 2014. – 242 p.
221. Berni Canani R. The role of the commensal microbiota in the regulation of tolerance to dietary allergens / R. Berni Canani, J.A. Gilbert, C.R. Nagler. – DOI 10.1097/ACI.000000000000157 // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2015. – Vol. 15. – P. 243–249.
222. Beyer K. Infant feeding: foods, nutrients and dietary strategies to prevent allergy / K. Beyer. – DOI 10.1159/000439482 // *Nestle Nutrition Institute Workshop*. – 2016. – Vol. 85. – P. 29–33.
223. Bhattacharya T. Historical perspectives on atopic dermatitis: eczema through the ages / T. Bhattacharya, M.A. Strom, P.A. Lio. – DOI 10.1111/pde.12853 // *Pediatric Dermatology*. – 2016. – Vol. 33, № 4. – P. 375–379.
224. Bhavsar I. Macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 alpha)/CCL3: as a biomarker / I. Bhavsar, C.S. Miller, M. Al-Sabbagh. – DOI 10.1007/978-94-007-7696-8_27 // *General methods in biomarker research and their applications, biomarkers in disease: methods, discoveries and applications*, 2015. – P. 223–249.
225. Bioactive: a new era of bioactive ingredients in topical formulations for inflammatory dermatoses / E.J. Yang, A.J. Hendricks, K.M. Beck, V.Y. Shi. – DOI 10.1111/dth.13101 // *Dermatology Therapy*. – 2019. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/> (date of the application: 12.06.2021).
226. Biology and clinical applicability of plasma thymus and activation-regulated chemokine (TARC) in classical hodgkin lymphoma / E.A.M. Zijtregtop, I. van der

- Strate, A. Beishuizen. – DOI 10.3390/cancers13040884 // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – P. 884.
227. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: endotelin-1, TARC/CCL17, neneopepterin and α -defensins / N.N. Tsybikov, E.V. Egorova, E.V. Fefelova [et al.]. – DOI 10.2500/aap.2016.37.3899 // *Allergy Asthma Proc.* – 2016. – Vol. 37 (1). – P. 35–42.
228. Biomarkers of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis / J. Thijs, T. Krastev, S. Weidinger [et al.]. – DOI 10.1097/ACI.000000000000198 // *Carr. Opin. Allergy Wedge Immunol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 453–460.
229. Brar K. Recent considerations in the use of recombinant interferon gamma for biological therapy of atopic dermatitis / K. Brar, D.Y. Leung. – DOI 10.1517/14712598.2016.1135898 // *Expert Opin Biol Ther.* – 2016. – Vol. 16 (4). – P. 507–514.
230. Bremmer S.F. Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis / S.F. Bremmer, E.L. Simpson. – DOI 10.1111/pai.12452 // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2015. – Vol. 26, № 7. – P. 646–654.
231. Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps in the second decade / V. Brinkmann / V. Brinkmann. – DOI 10.1159/000489829 // *J. Innate Immun.* – 2018. – Vol. 3. – P. 1–8.
232. Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps in the second decade / V. Brinkmann. – DOI 10.1159/000489829 // *J. Innate Immun.* – 2018. – Vol. 10, № 56. – P. 414–421.
233. Brunner P.M. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies / P.M. Brunner, E. Guttman-Yassky, D.Y. Leung. – DOI 10.1016/j.jaci.2017.01.011 // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 139, № 4. – P. 65–76.
234. Burden of atopic dermatitis in Asia / T.F. Tsai, M. Rajagopalan, C.Y. Chu [et al.]. – DOI 10.1111/1346-8138.15048 // *Journal of Dermatology*. – 2019. – Vol. 46, № 10. – P. 825–834.

235. Can early skin care normalise dry skin and possibly prevent atopic eczema? A pilot study in young infants / B.K. Kvenshagen, K.H. Carlsen, P. Mowinckel [et al.] // *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*. – 2014. – Vol. 42, № 6. – P. 539–543.
236. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps / J. Park, R.W. Wysocki, Z. Amoozgar [et al.]. – DOI 10.1126/scitranslmed.aag1711 // *Science translational medicine*. – 2016. – T. 8, № 361. – C. 361.
237. CCL11, a novel mediator of inflammatory bone resorption / E. Kindstedt, C.K. Holm, R. Sulniute [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-017-05654-w // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 5334.
238. CCL-11 or Eotaxin-1: an immune marker for ageing and accelerated ageing in neuro-psychiatric disorders / M. Ivanovskaya, Z. Abdi, M. Murdjeva [et al.]. – DOI 10.3390/ph13090230 // *Pharmaceuticals*. – 2020. – Vol. 13 (9). – P. 230.
239. CCR4 is expressed on infiltrating cells in lesional skin of early mycosis fungoides and atopic dermatitis / M. Sugaya, S. Morimura, H. Suga [et al.] // *Journal of Dermatotology*. – 2015. – Vol. 42. – P. 613–615.
240. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis / T. Werfel, J.P. Allam, T. Biedermann [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – Vol. 138. – P. 336–349.
241. Cellular mechanisms of NETosis annu / H.R. Thiam, S.L. Wong, D.D. Wagner, C.M. Waterman. – DOI 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016 // *Rev. Cell Dev. Biol.* – 2020. – Vol. 36. – P. 191–218.
242. Chen Y. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging / Y. Chen, J. Lyga. – DOI 10.2174/1871528113666140522104422 // *Inflamation and allergydrug targets*. – 2014. – Vol. 13, issue 3. – P. 177–190.
243. Cipriani F. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema / F. Cipriani, A. Dondi, G. Ricci // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2014. – Vol. 25, № 7. – P. 630–638.

244. Clinical diversity of atopic dermatitis: a review of 5,000 patients at a single institute / H. Chu, J.U. Shin, C.O. Park [et al.] // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 158–168.
245. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in patients with atopic dermatitis / Y.E. Qin, J.R. Mao, Y.C. Sang, W.X. Li. – DOI 10.1111/ijd.12302 // *Int J Dermatol*. – 2014. – Vol. 53. – P. 650–655.
246. Coffelt S.B. Neutrophils in cancer: neutral no more / S.B. Coffelt, M.D. Wellenstein, K.E. de Visser. – DOI 10.1038/nrc.2016.52 // *Nat. Rev. Cancer*. – 2016. – Vol. 16, № 7. – P. 431–446.
247. Combined LC/MS–platform for analysis of all major stratum corneum lipids, and the profiling of skin substitutes / J. Van Smeden, W.A. Boiten, T. Hankemeier [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbali.2013.10.002 // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2014. – Vol. 1841 (1). – P. 70–79.
248. Committee for clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis of Japanese dermatological association / H. Saeki, T. Nakahara, A. Tanaka [et al.] // *Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 43, № 10. – P. 1117–1145.
249. Comparison of moisturizing creams for the prevention of atopic dermatitis relapse: A randomized double–blind controlled multicentre clinical trial / U. Akerström, S. Reitamo, T. Langeland [et al.] // *Acta Derm. Venereol*. – 2015. – 95 (5). – P. 587–592.
250. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high–risk infants / D.M. Fleischer, S. Sisherer, M. Greenhawt [et al.] // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 136. – P. 258–261.
251. Consensus–based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I / A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber [et al.]. – DOI 10.1111/jdv.14891 // *Journal of the J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2018. – Vol. 32 (5). – P. 657–682.

252. Cost-effectiveness of maintenance treatment with a barrier–strengthening moisturizing cream in patients with atopic dermatitis in Finland, Norway and Sweden / H. Norrlid, F. Hjalte, A. Lundqvist [et al.]. – DOI 10.2340/00015555-2221 // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2016. – Vol. 96, № 2. – P. 173–176.
253. Crystal-Whittemore M. Mast cell: multifunctional main cell / M. Crystal-Whittemore, K.N. Dilipan, J. Wood. – DOI 10.3389/fimmu.2015.00620 // *Anterior Immunol.* – 2016. – Vol. 6. – P. 620.
254. Current and emerging topical therapies for atopic dermatitis / J. Udkoff, A. Waldman, J. Ahluwalia [et al.] // *Clin Dermatol.* – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 375–382.
255. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines / L.F. Eichenfield, J. Ahluwalia, A. Waldman [et al.] // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 139, № 4. – P. 49–57.
256. CXCL9: evidence and contradictions for its role in tumor progression / D. Qiang, L. Panpan, X. Yujia [et al.] // *Cancer Medicine*. – 2016. – Vol. 5 (11). – P. 3246–3259.
257. Cystic fibrosis sputum DNA has NETosis characteristics and neutrophil extracellular trap release is regulated by macrophage migration–inhibitory factor / M. Dwyer, Q. Shan, S. D'Ortona [et al.]. – DOI 10.1159/000363242 // *J. Innate Immun.* – 2014. – Vol. 6. – P. 765–779.
258. Cytokine effects induced by the human autoallergen α -NAC / S. Hradetzky, L.M. Roesner, H. Balaji [et al.]. – DOI 10.1038/jid.2014.25 // *Journal of Investigative in Dermatology*. – 2014. – Vol. 134. – P. 1570–1578.
259. Das A. Use of topical corticosteroids in dermatology: an evidence–based approach / A. Das, S. Panda // *Indian J Dermatol.* – 2017. – Vol. 62, № 3. – P. 237–250.
260. Design, characterization, and clinical evaluation of argan oil nanostructured lipid carriers to improve skin hydration / D.M. Tichota, A.C. Silva, J.M. Sousa

- Lobo, M.H. Amaral. – DOI 10.2147/IJN.S64008 // International Journal of Nanomedicine. – 2014. – Vol. 11, № 9. – P. 3855–3864.
261. Dhimi S. Estimating the prevalence of aero–allergy and/or food allergy in infants, children and young people with moderate–to–severe atopic eczema/dermatitis in primary care: multi-centre, cross-sectional study / S. Dhimi, A. Sheikh. – DOI 10.1177/0141076814562982 // Journal of the Royal Society in Medicine. – 2015. – Vol. 108, № 6. – P. 229–236.
262. Di Bari F. Atopic dermatitis and alpha–chemokines / F. Di Bari. – DOI 10.7417/T.2015.1852 // Clin Ter. – 2015. – Vol. 166 (3). – P. 182–187.
263. Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different types of skin inflammation / J. Flier, D.M. Boorsma, P.J. van Beek [et al.]. – DOI 10.1002/1096-9896(200108)194:4<397::aid-path899>3.0.co;2-s // The J of pathology. – 2001. – Vol. 194, issue 4. – P. 398–405.
264. Disease awareness and management behavior of patients with atopic dermatitis: a questionnaire survey of 313 patients / J.E. Kim, Y.B. Lee, J.H. Lee [et al.]. – DOI 10.5021/ad.2015.27.1.40 // Annals of dermatology. – 2015. – Vol. 27, issue 1. – P. 40–47.
265. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review / T. Tsakok, T. Marrs, M. Mohsin [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2015.10.049 // Journal of Allergy & Clinical Immunology. – 2016. – Vol. 137, № 4. – P. 1071–1078.
266. Dogra S. Indian association of dermatologists, venereologists and leprologists. Phototherapy for atopic dermatitis / S. Dogra, R. Mahajan // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2015. – Vol. 81 (1). – P. 10–15.
267. Drucker A.M. Atopic dermatitis: burden of illness, quality of life, and associated complications / A.M. Drucker. – DOI 10.2500/aap.2017.38.4005 // Allergy & Asthma Proceedings. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 3–8.
268. Dupilumab improves patient–reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health–related quality of life in moderate–to–severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized

- trials SOLO 1 and SOLO 2 / M.J. Cork, L. Eckert, E.L. Simpson [et al.] // *J Dermatolog Treat.* – 2019. – № 9. – P. 1–9.
269. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis / F.P. Wang, X.J. Tang, C.Q. Wei [et al.]. – DOI 10.1016/j.jdermsci.2018.01.016 // *J Dermatol Sci.* – 2018. – Vol. 90 (2). – P. 190–198.
270. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) / M. de Bruin-Weller, D. Thaçi, C.H. Smith [et al.]. – DOI 10.1111/bjd.16156 // *Br J Dermatol.* – 2018. – Vol. 178 (5). – P. 1083–1101.
271. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy / A. Muraro, S. Halken, S.H. Arshad [et al.]. – DOI 10.1111/all.12398 // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69. – P. 590–601.
272. Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA)(+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA(+) TH2/TC22 cell subsets / T. Czarnowicki, H. Esaki, J. Gonzalez [et al.] // *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* – 2015. – Vol. 136. – P. 941–951.
273. Effectiveness of specific sublingual immunotherapy in Korean patients with atopic dermatitis / H.S. You, M.Y. Yang, G.W. Kim [et al.] // *Ann Dermatol.* – 2017. – Vol. 29, № 1. – P. 1–5.
274. Effect of peptide AEDG on telomere length and mitotic index of PHA-stimulated human blood lymphocytes / V.K. Khavinson, N.S. Lin'kova, A.A. Pendina [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2019. – Vol. 168, № 1. – P. 141–144.
275. Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis / P. Bianchi, J. Theunis, C. Casas [et al.]. – DOI 10.1111/pde.12786 // *Pediatric Dermatology.* – 2016. – Vol. 33, № 2. – P. 165–171.

276. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2) / D. Thaçi, E.L. Simpson, M. Deleuran [et al.]. – DOI 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002 // *J Dermatol Sci.* – 2019. – Vol. 94 (2). – P. 266–275.
277. Egg allergy in adolescent and adult patient suffering from atopic dermatitis—association with concomitant allergic diseases / J. Celakovska, K. Ettlerova, K. Ettler, J. Bukac // *Acta Medica (Hradec Kralove)*. – 2015. – Vol. 58, № 1. – P. 9–14.
278. Eichenfield L.F. Addressing the immunopathogenesis of atopic dermatitis: advances in topical and systemic treatment / L.F. Eichenfield, L.F. Stein Gold. – DOI 10.12788/j.sder.2017.012 // *Semin Cutan Med Surg.* – 2017. – Vol. 36, № 2. – P. 45–48.
279. EISL Study Group. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life / E. Draaisma, L. Garcia-Marcos, J. Mallol [et al.]. – DOI 10.1111/pai.12388 // *Pediatric Allergy and Immunology.* – 2015. – Vol. 26, № 4. – P. 359–366.
280. Elevated serum galectin-9 levels in patients with atopic dermatitis / R. Nakajima, T. Miyagaki, T. Oka [et al.]. – DOI 10.1111/1346-8138.12884 // *Journal of Dermatotology.* – 2015. – Vol. 42. – P. 723–726.
281. Elias P.M. Lipid abnormalities and lipid-based repair strategies in atopic dermatitis / P.M. Elias. – DOI 10.1016/j.bbalip.2013.10.001 // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2014. – Vol. 1841. – P. 323–330.
282. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis / M. Furue, K. Yamamura, M. Kido-Nakahara [et al.]. – DOI 10.1111/all.13239 // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73 (1). – P. 29–36.
283. Emollient acceptability in childhood atopic dermatitis : Not All Emollients are Equal / K.L. Hon, J.S.C. Kung, K.Y.C. Tsang [et al.] // *Curr Pediatr Rev.* – 2018. – Vol. 14 (2). – P. 117–122.

284. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention / E.L. Simpson, J.R. Chalmers, J.M. Hanifin [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.08.005 // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 134, № 4. – P. 818–823.
285. Eotaxin and obesity / A.R. Vasudevan, H. Wu, A.M. Xidakis [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2005–1280 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – Vol. 91, issue 1. – P. 256–261.
286. Epigenetic control of differentiation, identity and function of myeloid cells / D. Alvarez-Errico, R. Vento-Tormo, M. Siweke, E. Ballestar. – DOI 10.1038/nri3777 // *Nat Rev Immunol*. – 2015. – Vol. 15. – P. 7.
287. Establishing a role for interleukin–17 in atopic dermatitis–related skin inflammation / Q. Tan, H. Yang, E.M. Liu, H. Wang. – DOI 10.1177/1203475417697651 // *J Cutan Med Surg*. – 2017. – Vol. 21 (4). – P. 308–315.
288. ETFAD/EADV eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients / A. Wollenberg, A. Oranje, M. Deleuran [et al.]. – DOI 10.1111/jdv.13599 // *JEADV*. – 2016. – Vol. 30. – P. 729–747.
289. Expression levels of transcription factor PU.1 and interleukin–9 in atopic dermatitis and the irrelation to diseases everity and eruption types / A.M. Hamza, S.S. Omar, R.A. Abo El-Wafa, M.J. Elatrash. – DOI 10.1111/ijd.13579 // *Int J Dermatol*. – 2017. – Vol. 56 (5). – P. 534–539.
290. Expression of IL–22 in the skin causes Th2–biased immunity, epidermal barrier dysfunction, and pruritus via stimulating epithelial Th2 cytokines and the GRPPath way / H. Lou, J. Lu, E.B. Choi [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1600126 // *J Immunol*. – 2017. – Vol. 198 (7). – P. 2543–2555.
291. Expression of keratin 1, keratin 10, desmoglein 1 and desmocollin 1 in the epidermis: possible downregulation by interleukin–4 and interleukin–13 in atopic dermatitis / A. Totsuka, M. Omori-Miyake, M. Kawashima [et al.]. – DOI 10.1684/ejd.2017.2985 // *Eur J Dermatol*. – 2017. – Vol. 27 (3). – P. 247–253.

292. Expression of TLR2 and TLR4 on peripheral blood monocytes during exacerbation of atopic dermatitis / N.N. Tsybikov, I.V. Petrisheva, E.V. Fefelova [et al.]. – DOI 10.2500/aap.2015.36.3901 // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2015. – Vol. 36 (6). – P. 140–145.
293. Ezaugarri espontaneo eta eragindako berregituraketa erabiliz–neutrophil granulocyte nukleo batean pertsona osasuntsu / A.A. Evglevsky, I.V. Nesterova, G.A. Chudilova [et al.] // *Allergy, asthma, immunology: International Proceedings*. – 2016. – Vol. 1. – P. 327–332.
294. Faecalibacterium prausnitzii subspecies–level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis / H. Song, Y. Yoo, J. Hwang. – DOI 10.1016/j.jaci.2015.08.021 // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 137. – P. 852–860.
295. Fermented fish oil suppresses T-helper 1/2 cellre–sponse in amouse model of atopic dermatitis viageration of CD41 CD25 1 Foxp 31 Tcells / S.C. Han, G.J. Kang, Y.J. Ko [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2012.04.038 // *BMC Immunol*. – 2012. – Vol. 13. – P. 44.
296. Fernandez J.M. Biologic Therapy in the treatment of chronic skin disorders / J.M. Fernandez, A.P. Fernandez, D.M. Lang // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 315–327.
297. Fleming P. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta–analysis of randomized controlled trials / P. Fleming, A.M. Drucker. – DOI 10.1016/j.jaad.2017.09.052 // *J Am Acad Dermatol*. – 2018. – Vol. 78 (1). – P. 62–69.
298. Flohr C. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis / C. Flohr, J. Mann. – DOI 10.1111/all.12343 // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69, № 1. – P. 56–61.
299. Flohr C. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis / C. Flohr, J. Mann. – DOI 10.1111/all.12270 // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69. – P. 3–16.

300. Free DNA in cystic fibrosis airway fluids correlates with airflow obstruction / V. Marcos, Z. Zhou-Suckow, A.Ö. Yildirim [et al.]. – DOI 10.1155/2015/408935 // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 408935.
301. Gandhi N.A. Commonality of the IL–4/IL–13 pathway in atopic diseases / N.A. Gandhi, G. Pirozzi, N.M. Graham // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 13 (5). – P. 425–437.
302. Geddings J. New players in haemostasis and thrombosis / J. Geddings, N. Mackman. – DOI 10.1160/TH13-10-0812 // *Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol. 111, № 4. – P. 570–574.
303. GINI plus study group. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study / A. Von Berg, B. Filipiak-Pittroff, H. Schulz [et al.]. – DOI 10.1111/all.12790 // *Allergy.* – 2016. – Vol. 71, № 2. – P. 210–219.
304. Gómez-de la Fuente E. Can atopic dermatitis be prevented? // *Actas Dermosifiliology.* – 2015. – Vol. 106, № 4. – P. 278–284.
305. Grey K. Atopic dermatitis: update for pediatricians / K. Grey, S. Maguiness. – DOI 10.3928/19382359-20160720-05 // *Pediatric Annals.* – 2016. – Vol. 45. – № 8. – P. 280 – 286.
306. Gschwandtner M. More than just attractive: how CCL2 influences myeloid cell behavior beyond chemotaxis / M. Gschwandtner, R. Derler, K.S. Midwood. – DOI 10.3389/fimmu.2019.02759 // *Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2759.
307. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section № 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies / L.F. Eichenfield, W.L. Tom, T.G. Berger [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaad.2014.03.023 // *Journal of the American academy of dermatology.* – 2014. – Vol. 71, issue 1. – P. 116–132.
308. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis / L.F. Eichenfield, W.L. Tom, S.L. Chamlin [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – Vol. 70 (2). – P. 338–351.

309. Hae-Jin L. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis / L. Hae-Jin, L. Seung-Hun // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2014. – Vol. 6, № 4. – P. 276–287.
310. Harris V.R. Atopic dermatitis: the new frontier / V.R. Harris, A.J. Cooper. – DOI 10.5694/mja17.00463 // *Med J Aust*. – 2017. – Vol. 207 (8). – P. 351–356.
311. Hendaus M.A. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention / M.A. Hendaus, F.A. Jomha, M. Ehlavel. – DOI 10.2147/TCRM.S98100 // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2016. – Vol. 7, № 12. – P. 361–372.
312. Heratizadeh A. anti-inflammatory therapies in atopic dermatitis / A. Heratizadeh, T. Werfel. – DOI 10.1111/all.13065 // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71, № 12. – P. 1666–1675.
313. Hill D.A. The atopic march: critical evidence and clinical relevance / D.A. Hill, J.M. Spergel. – DOI 10.1016/j.anai.2017.10.037 // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2018. – Vol. 120 (2). – P. 131–137.
314. Hoffjan S. Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis: from genetic association results towards novel therapeutic strategies / S. Hoffjan, S. Stemmler. – DOI 10.1007/s00403-015-1550-6 // *Archives of Dermatology Research*. – 2015. – Vol. 307, № 8. – P. 659–670.
315. Houde M. Endothelin-1: biosynthesis, signaling and vasoreactivity / M. Houde, L. Desbiens, P. D'Orleans-Juste. – DOI 10.1016/bs.apha.2016.05.002 // *Adv Pharmacol*. – 2016. – Vol. 77. – P. 143–175.
316. Houghteling P.D. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infant's and children's health? / P.D. Houghteling, W.A. Walker. – DOI 10.1097/MPG.0000000000000597 // *Journal of Pediatric Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 60, № 3. – P. 294–307.
317. Human TH9 cells are skin-tropic and have autocrine and paracrine pro-inflammatory capacity / C. Schlapbach, A. Gehad, C. Yang [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2172-13-44 // *Sci Transl Med*. – 2014. – Vol. 6 (219). – P. 219ra8.

318. IL-13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal lymphopoietin / M.H. Oh, S.Y. Oh, J. Yu [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1100504 // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 186. – P. 7232–7242.
319. IL-17 A as an inducer for Th2 immune responses in murine atopic dermatitis models / S. Nakajima, A. Kitoh, G. Egawa [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0161759 // *J Invest Dermatol.* – 2014. – Vol. 134. – P. 2122–2130.
320. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease / Y. Souwer, K. Szegedi, M. Kapsenberg [et al.]. – DOI 10.1016/j.coi.2010.10.013 // *Curr Opin Immunol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 821–826.
321. IL-17 down regulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion / D. Gutowska-Owsiak, A.L. Schaupp, M. Salimi [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1602185 // *Exp. Dermatol.* – 2012. – Vol. 21. – P. 104–110.
322. IL-17 receptor α maintains and protects the skin barrier to prevent allergic skin inflammation / A. Floudas, S.P. Saunders, T. Moran [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1602185 // *J Immunol.* – 2017. – Vol. 199 (2). – P. 707–717.
323. IL-22 derived from T cells restricts *Staphylococcus aureus* infection of mechanically injured skin / N. Malhotra, J. Yoon, J.M. Leyva-Castillo [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2016.07.001 // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 138 (4). – P. 1098–1107.
324. IL-22, but not IL-17, dominant environment in cutaneous T-cell lymphoma / T. Miyagaki, M. Sugaya, H. Suga [et al.]. – DOI 10.1158/1078-0432.CCR-11-1192 // *Clin Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17. – P. 7529–7538.
325. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models / C. Cornelissen, Y. Marquardt, K. Czaja [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2011.10.042 // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 129. – P. 426–433.

326. IL-4 gene polymorphism may contribute to an increased risk of atopic dermatitis in children / H. Shang, X.L. Cao, Y.J. Wan. – DOI 10.1155/2016/1021942 // *Dis Markers*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1021942.
327. Impaired tight junctions in atopic dermatitis skin and in skin – equivalent model treated with interleukin-17 / T. Yuki, M. Tobiishi, A. Kusaka-Kikushima [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0161759 // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11 (9). – P. e0161759.
328. In vitro assessment of IL-4 or IL-13-mediated changes in the structural components of keratinocytes in mice and humans / M. Omori-Miyake, M. Yamashita, Y. Tsunemi [et al.]. – DOI 10.1038/jid.2013.503 // *The journal of investigative dermatology*. – 2014. – Vol. 134, issue 5. – P. 1342–1350.
329. In vivo skin hydration and anti-erythema effects of Aloe vera, Aloe ferox and Aloe marlothii gel materials after single and multiple applications / L.T. Fox, J. du Plessis, M. Gerber [et al.]. – DOI 10.4103/0973-1296.133291 // *Pharmacognosy magazine*. – 2014. – Vol. 10, suppl 2. – P. 392–403.
330. Increased frequencies of IL-31-producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin / K. Szegedi, A.E. Kremer, S. Kezic [et al.]. – DOI 10.1111/j.1600-0625.2012.01487.x // *Exp Dermatol*. – 2012. – Vol. 21. – P. 431–436.
331. Induction of skin-pathogenic Th22 cells by epicutaneous allergen exposure / I. Glocova, J. Brück, J. Geisel [et al.]. – DOI 10.1016/j.jdermsci.2017.06.006 // *J Dermatol Sci*. – 2017. – Vol. 87 (3). – P. 268–277.
332. Innate immune memory: towards a better understanding of host defense mechanisms / J. Quintin, S.-C. Cheng, J.W. van der Meer, M.G. Netea. – DOI 10.1016/j.coi.2014.02.006 // *Curr Opin Immunol*. – 2014. – Vol. 29. – P. 1–7.
333. Interleukin-13 in asthma and other eosinophilic disorders / E. Doran, F. Cai, C.T.J. Holweg, K. Wong [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2017.00139 // *Front Med (Lausanne)*. – 2017. – Vol. 19 (4). – P. 139.
334. Intra-venous transfer of apoptotic cell-treated dendritic cells lead to immune tolerance by blocking Th17 cell activity / F. Zhou, E. Lauretti, A. di Meo [et al.] // *Immuno-biol*. – 2013. – Vol. 218. – P. 1069–1076.

335. Jurakić Tončić R. What is new and hot in genetics of human atopic dermatitis: shifting paradigms in the landscape of allergic skin diseases / R. Jurakić Tončić, B. Marinović // *Acta Dermatovenerologia Croatia*. – 2014. – Vol. 22, № 4. – P. 313–315.
336. Kasraie S. Interleukin (IL)-31 activates signal transducer and activator of transcription (STAT) 21, STAT-5 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 and down-regulates IL-12 p40 production in activated human macrophages / S. Kasraie, M. Niebuhr, T. Werfel. – DOI 10.1111/all.12152 // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68. – P. 739–747.
337. Kataoka Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis / Y. Kataoka. – DOI 10.1111/1346-8138.12440 // *Journal of Dermatatology*. – 2014. – Vol. 41. – P. 221–229.
338. Kathuria P. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children / P. Kathuria, J.I. Silverberg. – DOI 10.1111/pai.12543 // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2016. – Vol. 27. – P. 478–485.
339. Kazimirskii A.N. Coordination of innate and adaptive immunity depending on neutrophilic extracellular traps formation / A.N. Kazimirskii, Z.M. Salmasi, G.V. Poryagin // *Austin Jornal Clin. Immunol*. – 2019. – № 6. – C. 1037.
340. Lee B.W. Treatment of childhood atopic dermatitis and economic burden of illness in Asia Pacific countries / B.W. Lee, P.R. Detzel. – DOI 10.1159/000370221 // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2015. – Vol. 66, suppl. 1. – P. 18–24.
341. Lee H.J. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis / H.J. Lee, S.H. Lee // *Allergy asthma immunology research*. – 2014. – Vol. 6, issue 4. – P. 276–287.
342. Leung D.Y. Assessing the current treatment of atopic dermatitis: Unmet needs / D.Y. Leung, E. Guttman-Yassky. – DOI 10.1016/j.jaci.2017.01.010 // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 139, № 4S. – P. 47–48.
343. Levels of immunoglobulin E specific to the major food allergen and chemokine (C-C motif) ligand (CCL)17/thymus and activation regulated

- chemokine and CCL22/macrophage-derived chemokine in infantile atopic dermatitis on Ishigaki Island / H. Esaki, S. Takeuchi, N. Furusyo [et al.] // *Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 43. – P. 1278–1282.
344. Li M. Current evidence of epidermal barrier dysfunction and thymic stromal lymphopoietin in the atopic march / M. Li. – DOI 10.1183/09059180.00004314 // *European Respiratory Review*. – 2014. – Vol. 23, № 133. – P. 292–298.
345. Lim N.R. The role of elimination diets in atopic dermatitis—A comprehensive review / N.R. Lim, M.E. Lohman, P.A. Lio. – DOI 10.1111/pde.13244 // *Pediatric Dermatology*. – 2017. – Vol. 34, № 5. – P. 516 – 527.
346. Lindh J.D. Clinical effectiveness of moisturizers in atopic dermatitis and related disorders: a systematic review / J.D. Lindh, M. Bradley. – DOI 10.1007/s40257-015-0146-4 // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 341–359.
347. Lio P.A. Efficacy of a moisturizing foam in skin barrier regeneration and itch relief in subjects prone to atopic dermatitis // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2016. – Vol. 15, № 11. – P. 77 – 80.
348. Loden M. Treatments improving skin barrier function / M. Loden. – DOI 10.1159/000441586 // *Current Problems in Dermatology*. – 2016. – Vol. 49. – P. 112–122.
349. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial / A. Blauvelt, M. de Bruin-Weller, M. Gooderham [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389 (10086). – P. 2287–2303.
350. Luster IFN- γ -inducible protein 10 (IP CXCL10) – deficient mice reveal the role of IP-10 in the generation and trade of effector T cells / J.H. Dufour, M. Damon, M.T. Liu [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.168.7.3195 // *J Immunol*. – 2002. – Vol. 168 (7). – P. 3195–3204.
351. Macrophage inflammatory protein type 1 beta as a novel diagnostic marker for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis / A.N. Mahmoud, S. El-

- gharabawy, R. Elhelaly, M. R. Habeeb. – DOI 10.4236/ojgas.2015.57016 // Medical Journal of Viral Hepatitis (MJVH). – 2021. – Vol. 5 (2). – P. 16–20.
352. Malik K. An Update on the pathophysiology of atopic dermatitis / K. Malik, K.D. Heitmiller, T. Czarnowicki. – DOI 10.1016/j.det.2017.02.006 // Dermatol Clin. – 2017. – Vol. 35, № 3. – P. 317–326.
353. Marsella R. Investigation of the correlation of serum IL–31 with severity of dermatitis in an experimental model of canine atopic dermatitis using beagle dogs / R. Marsella, K. Ahrens, R. Sanford. – DOI 10.1111/vde.12500 // Vet Dermatol. – 2017. – Vol. 28. – P. 441–442.
354. Mathiesen S.M. The prevalence of atopic dermatitis in adults: systematic review on population studies / S.M. Mathiesen, S.F. Thomsen // Dermatology Online Journal. – 2019. – Vol. 25, № 8. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mathiesen+SM%2C+Thomsen+SF.+The+prevalence+of+atopic+dermatitis> (date of the application: 12.06.2021).
355. Matsunaga M.C. IL–4 and IL–13 inhibition in atopic dermatitis / M.C. Matsunaga, P.S. Yamauchi // J Drugs Dermatol. – 2016. – Vol. 15 (8). – P. 925–929.
356. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy improves SCORAD index and increases mRNA expression of interleukin–4 without direct effect on human β defensin-1, interleukin–10, and interleukin–31 / J. Bogaczewicz, K. Malinowska, A. Sysa-Jedrzejowska, A. Wozniacka // Int J Dermatol. – 2016. – Vol. 55 (7). – P. e380–385.
357. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment / G. Flores, S. Seite, J. Henley [et al.] // Journal of Drugs in Dermatology. – 2014. – Vol. 13, № 11. – P. 611–618.
358. Moisturizers: the slippery road / A. Sethi, T. Kaur, S.K. Malhotra [et al.]. – DOI 10.4103/0019-5154.182427 // Indian Journal of Dermatol. – 2016. – Vol. 61, № 3. – P. 279–287.

359. Molecular aspects of the geroprotective effect of peptide ke in human skin fibroblasts / N.V. Fridman, N.S. Linkova, S.V. Trofimova [et al.] // *Advances in Gerontology*. – 2018. – T. 8, № 3. – C. 235–238.
360. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: atopic dermatitis / J.E. Kim, J.S. Kim, D.H. Cho, H.J. Park. – DOI 10.3390/ijms17081234 // *Int J Mol Sci*. – 2016. – Vol. 17. – P. 1234.
361. Mostafa G.A. The possible link between elevated serum levels of epithelial cell-derived neutrophil-activating peptide-78 (ENA-78/CXCL5) and autoimmunity in autistic children / G.A. Mostafa, L.Y. AL-Ayadhi. – DOI 10.1186/s12993-015-0056-x // *Behav Brain Funct*. – 2015. – Vol. 11. – P. 11.
362. Multiple-check point inhibition of thymic stromal lymphopoietin-induced TH2 response by TH17-related cytokines / S.I. Bogiatzi, M. Guillot-Delost, A. Cappuccio [et al.]. – DOI 10.1038/jid.2014.51 // *J Allergy Clin Immunol*. – 2012. – Vol. 130. – P. 233–240.
363. Murase D. Cooperation of endothelin-1 signaling with melanosomes plays a role in developing and/or maintaining human skin hyperpigmentation / D. Murase. – DOI 10.1242/bio. 011973 // *Biol Open*. – 2015. – Vol. 4 (10). – P. 1213–1221.
364. Mutual upregulation of endothelin-1 and IL-25 in atopic dermatitis / M.K. Aktar, M. Kido-Nakahara, M. Furue, T. Nakahara. – DOI 10.1111/all.12633 // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70 (7). – P. 846–854.
365. Narbutt J. The effect of an emollient with benfothiamine and Biolin prebiotic on the improvement of epidermal skin function / J. Narbutt, I.A. Bednarski, A. Lesiak. – DOI 10.5114/ada.2016.60616 // *Postepy Dermatologii i Alergologii*. – 2016. – Vol. 33, № 3. – P. 224–231.
366. New aspects of the biology of neutrophil extrasellular traps / D. Dabrowska, E. Jabłońska, M. Garley [et al.]. – DOI 10.1111/sji.12494 // *Scand. J. Immunol*. – 2016. – Vol. 84. – P. 317–322.
367. Ng S.Y. Does order of application of emollient and topical corticosteroids make a difference in the severity of atopic eczema in children? / S.Y. Ng, S.

- Begum, S.Y. Chong. – DOI10.1111/pde.12758 // *Pediatr. Dermatol.* – 2016. – Vol. 33, № 2. – P. 160–164.
368. Noh G. Dual specific oral tolerance induction using interferon gamma for IgE-mediated anaphylactic food allergy and the dissociation of local skin allergy and systemic oral allergy: tolerance or desensitization? / G. Noh, E.H. Jang // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 24. – P. 87–97.
369. Nomura T. Advances in atopic dermatitis 2015 / T. Nomura, K. Kabashima. – DOI 10.1016/j.jaci.2016.10.004 // *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* – 2016. – Vol. 138, № 6. – P. 1548–1555.
370. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors / S. Nutten. – DOI 10.1159/000370220 // *Annals of Nutrition and Metabolism.* – 2015. – Vol. 66, № 1. – P. 8–16.
371. OPINION: primary prevention of allergy – will it soon become a reality? / H.P. Van Bever, S. Nagarajan, L.P. Shek, B.W. Lee. – DOI 10.1111/pai.12497 // *Pediatric Allergy Immunology.* – 2016. – Vol. 27. – P. 6–12.
372. Parents' and carers' views about emollients for childhood eczema: qualitative interview study / M. Santer, I. Muller, L. Yardley [et al.] // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 6, № 8. – URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013451/ (date of the application: 17.07.2021).
373. Patient acceptability, efficacy, and skin biophysiology of a cream and cleanser containing lipid complex with shea butter extract versus a ceramide product for eczema / K.L. Hon, Y.C. Tsang, N.H. Pong [et al.] // *Hong Kong Medical Journal.* – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 417–425.
374. Paton D.M. Crisaborole: phosphodiesterase inhibitor for treatment of atopic dermatitis / D.M. Paton. – DOI 10.1358/dot.2017.53.4.2604174 // *Drugs Today (Barc).* – 2017. – Vol. 53, № 4. – P. 239–245.
375. Patrizi A. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy / A. Patrizi, B. Raone, G.M. Ravaoli. – DOI 10.2147/CCID.S87987 // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2015. – Vol. 8. – P. 511–520.

376. Peptides regulating proliferative activity and inflammatory pathways in the monocyte/macrophage THP-1 cell line / F. Avolio, S. Martinotti, J.E. Esposito [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23073607 // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 3607.
377. Perinatal factors and the risk of atopic dermatitis: a cohort study / F. Parazzini, S. Cipriani, C. Zinetti [et al.]. – DOI 10.1111/pai.12165 // Pediatric Allergy and Immunology. – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 43–50.
378. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and PPAR agonists: the 'future' in dermatology therapeutics? / M. Gupta, V.K. Mahajan, K.S. Mehta [et al.]. – DOI 10.1007/s00403-015-1571-1 // Arch Dermatol Res. – 2015. – Vol. 307 (9). – P. 767–780.
379. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature / A. Pérez-Ferriols, B. Aranegui, J.A. Pujol-Montcusí [et al.] // Actas Dermosifiliogr. – 2015. – Vol. 106 (5). – P. 387–401.
380. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases / N. Qu, M. Xu, I. Mizoguchi [et al.]. – DOI 10.1155/2013/968549 // Clin Dev Immunol. – 2013. – Vol. 2013. – P. 968549.
381. Plasma α -defensins are elevated during exacerbation of atopic dermatitis / N.N. Tsybikov, I.V. Petrisheva, E.V. Fefelova [et al.]. – DOI 10.1111/ced.12767 // Clinical and Experimental Dermatology. – 2016. – Vol. 41 (3). – P. 253–259.
382. Plasma endothelin-1 levels during exacerbation of atopic dermatitis / N.N. Tsybikov, I.V. Petrisheva, B.I. Kuznik, E. Magen. – DOI 10.2500/aap.2015.36.3846 // Allergy and Asthma Proceedings. – 2015. – Vol. 36 (4). – P. 320–324.
383. Platts-Mills T. The allergy epidemics: 1870–2010 / T. Platts-Mills. – DOI 10.1016/j.jaci.2015.03.048 // Journal of Allergy & Clinical Immunology. – 2015. – Vol. 136. – P. 3–13.
384. Possible pathogenic role of T helper type 9 cells and interleukin (IL)-9 in atopic dermatitis / L. Ma, H.B. Xue, X.H. Guan [et al.]. – DOI 10.1111/cei.12198 // ClinExpImmunol. – 2014. – Vol. 175 (1). – P. 25–31.

385. Prell C. Breastfeeding and complementary feeding / C. Prell, B. Koletzko. – DOI 10.3238/arztebl.2016.0435 // Dtsch Arztebl Int. – 2016. – Vol. 113 (25). – P. 435–444.
386. Preventing atopic dermatitis and allergies in children—the preventadall study / K.C. Lodrup Carlsen, E.M. Rehbinder, H.O. Skjerven [et al.]. – DOI 10.1111/all.13468 // Allergy. – 2018. – Vol. 73, № 10. – P. 2063–2070.
387. Prevention of allergic sensitization and treatment of cow's milk protein allergy in early life: the middle–east step–down consensus / Y. Vandenplas, B. Al-Hussaini, K. Al-Mannaie [et al.]. – DOI 10.3390/nu11071444 // Nutrients. – 2019. – Vol. 11 (7). – P. 1444.
388. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta–analysis of randomized controlled studies / M. Panduru, N.M. Panduru, C.M. Sălăvăstru, G.S. Tiplica. – DOI 10.1111/jdv.12496 // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2015. – Vol. 29 (2). – P. 232–242.
389. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis / G. Zuccotti, F. Meneghin, A. Aceti [et al.] // Allergy. – 2015. – Vol. 70. – P. 1356–1371.
390. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials / C.A. Cuello-Garcia, J.L. Brozek, A. Fiocchi [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2015. – Vol. 136. – P. 952–961.
391. Probiotiki v profilaktike i terapii atopicheskogo dermatita u detey / D.V. Zaslavsky, V.P. Novikova, I.N. Chuprov [et al.] // Voprosy-prakticheskoy-pediatrici. – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. 51–57.
392. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast–fed infants / M.R. Perkin, K. Logan, A. Tseng [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1514210 // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 374. – P. 1733–1743.
393. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk of peanut allergy / G. Du Toit, G. Roberts, P.H. Sayre [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372. – P. 803–813.

394. RANTES/CCL5 mediated–biological effects depend on the syndecan–4/PKCa signaling pathway / L. Maillard, N. Saito, H. Hlawaty, V. Friand. – DOI 10.1242/bio.20148227 // The Company of Biologists Ltd. *Biology Open*. – 2014. – Vol. 3. – P. 995–1004.
395. Recommendations from a European roundtable meeting on best practice healthy infant skin care / U. Blume-Peytavi, T. Lavender, D. Jenerowicz [et al.] // *Pediatric Dermatology*. – 2016. – Vol. 33, № 3. – P. 311–321.
396. Regulation of NADPH oxidase 5 by protein kinase C isoforms / F. Chen, Y. Yu, S. Haigh [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0088405 // *PLoS ONE*. – 2014. – № 9. – e88405.
397. Renert-Yuval Y. Systemic therapies in atopic dermatitis: The pipeline / Y. Renert-Yuval, E. Guttman-Yassky. – DOI 10.1016/j.clindermatol.2017.03.012 // *Clin Dermatol*. – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 387–397.
398. Results of Complex Immunopharmacological Analysis of the Mechanisms of Action of Bioregulation Agents / A.N. Kazimirskii, Z.M. Salmasi, G.V. Poryagin, I.V. Kukes // *Bull. Experim.biology a. Medicine*. – 2021. – Vol. 172, № 1. – C. 38–41.
399. Review of critical issues in the pathogenesis of atopic dermatitis / A.D. Irvine, L.F. Eichenfield, S.F. Friedlander, E.L. Simpson // *Semin Cutan Med Surg*. – 2016. – Vol. 35, № 5. – P. 89 – 91.
400. Role of microbial modulation in management of atopic dermatitis in children / L. Hulshof, B. Van't Land, A.B. Sprickelman, J. Garssen. – DOI 10.3390/nu9080854 // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9. – P. 854–867.
401. Rudikoff D. Atopic dermatitis and eczematous disorders / D. Rudikoff, S.R. Cohen, N. Scheinfeld. – London : Taylor & Francis by CRC Press, 2014. – 456 p.
402. Rueter K. Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update / K. Rueter, S.L. Prescott, D.J. Palmer. – DOI 10.1111/jpc.12951 // *Journal of Paediatrics and Child Health*. – 2015. – Vol. 51, № 10. – P. 962 – 969.

403. Sabat R. Therapeutic opportunities of the IL–22–IL–22R1 system / R. Sabat, W. Ouyang, K. Wolk. – DOI 10.1038/nrd4176 // *NatRevDrugDiscov.* – 2014. – Vol. 1. – P. 21–38.
404. Saini S. New insights and treatments in atopic dermatitis / S. Saini, M. Pansare. – DOI 10.1016/j.pcl.2019.06.008 // *Pediatric Clinics of North America.* – 2019. – Vol. 66, № 5. – P. 1021–1033.
405. Sanjuan M.A. Role of IgE in autoimmunity / M.A. Sanjuan, D. Sagar, R. Kolbeck. – DOI 10.1016/j.jaci.2016.04.007 // *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* – 2016. – Vol. 137. – P. 1651–1661.
406. Sathishkumar D. Topical therapy in atopic dermatitis in children / D. Sathishkumar, C. Moss. – DOI 10.4103/0019-5154.193677 // *Indian Journal of Dermatology.* – 2016. – Vol. 61, № 6. – P. 656–661.
407. Schnopp C. Atopic dermatitis in children. New aspects / C. Schnopp, M. Mempel. – DOI 10.1007/s00105-015-3608-y // *Hautarzt.* – 2015. – Vol. 66, № 4. – P. 245–251.
408. Serum cytokine profiles in Infants with atopic dermatitis / A. Gürkan, A.A. Yücel, C. Sönmez [et al.] // *Acta Dermatovenerol Croat.* – 2016. – Vol. 24 (4). – P. 268–273.
409. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells with in the skin–homing T–cell population / T. Czarnowicki, J. Gonzalez, A. Shemer [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2015.01.020 // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 136 (1). – P. 104–115.e7.
410. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate–producing bacteria / L. Nylund, M. Nermes, E. Isolauri [et al.]. – DOI 10.1111/all.12549 // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70. – P. 241–244.
411. Shaker M. New insights into the allergic march / M. Shaker. – DOI 10.1097/MOP.000000000000120 // *Current Opinion in Pediatrics.* – 2014. – Vol. 26, № 4. – P. 516–520.

412. Shirley M. Dupilumab: first global approval // *Drugs*. – 2017. – Vol. 77, № 10. – P. 1115 – 1121.
413. Sibbald C. Patient burden of atopic dermatitis / C. Sibbald, A.M. Drucker. – DOI 10.1016/j.det.2017.02.004 // *Dermatologic Clinics*. – 2017. – Vol. 35, № 3. – P. 303–316.
414. Sidbury R. Evolving concepts in atopic dermatitis / R. Sidbury, K. Khorsand. – DOI 10.1007/s11882-017-0710-5 // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2017. – Vol. 17, № 7. – P. 42–49.
415. Significant correlation of serum IL–22 levels with CCL17 levels in atopic dermatitis / S. Hayashida, H. Uchi, S. Takeuchi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jdermsci.2010.08.013 // *J DermatolSci*. – 2011. – Vol. 61. – P. 78–79.
416. Silverberg J.I. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis / J.I. Silverberg. – DOI 10.1016/j.det.2017.02.002 // *Dermatologic Clinics*. – 2017. – Vol. 35, № 3. – P. 283–289.
417. Silverberg J.I. The role of interleukins 4 and/or 13 in the pathophysiology and treatment of atopic dermatitis / J.I. Silverberg, R. Kantor. – DOI 10.1016/j.det.2017.02.005 // *Dermatol Clin*. – 2017. – Vol. 35, № 3. – P. 327–334.
418. Skin barrier in atopic dermatitis / S. Kezic, N. Novak, I. Jakasa [et al.] // *Front Biosci*. – 2014. – Vol. 1, № 19. – P. 542–556.
419. Slater N.A. Systemic therapy of childhood atopic dermatitis / N.A. Slater, D.S. Morrell. – DOI 10.1016/j.clindermatol.2014.12.005 // *Clinics in Dermatology*. – 2015. – Vol. 33, № 3. – P. 289–299.
420. Stein Gold L.F. Nonpharmacologic strategies and topical agents for treating atopic dermatitis: an update / L.F. Stein Gold, L.F. Eichenfield. – DOI 10.12788/j.sder.2017.011 // *Semin Cutan Med Surg*. – 2017. – Vol. 36, № 2. – P. 42–44.
421. Stein S.L. Management of atopic dermatitis / S.L. Stein, A.S. Cifu. – DOI 10.1001/jama.2016.1459 // *JAMA*. – 2016. – Vol. 12, № 14. – P. 1510–1511.

422. Stemmler S. Trying to understand the genetics of atopic dermatitis / S. Stemmler, S. Hoffjan. – DOI 10.1016/j.mcp.2016.10.004 // *Molecular and Cellular Probes*. – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 374–385.
423. Stephan A. The NETs, the trap and the pathogen: neutrophil extracellular traps in cutaneous immunity / A. Stephan, M. Fabri. – DOI 10.1111/exd.12599 // *Exp. Dermatol.* – 2015. – Vol. 24. – P. 161–166.
424. Strategy of pharmacological regulation of intracellular signal transduction in regeneration-competent cells / G.N. Zyuz'kov, V.V. Zhdanov, E.V. Udut [et al.]. – DOI 10.1007/s10517-019-04370-x // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2019. – Vol. 166, № 4. – P. 448–455.
425. Structural characterisation reveals mechanism of IL–13–neutralising monoclonal antibody tralokinumab as inhibition of binding to IL–13R α 1 and IL–13R α 2 / B. Popovic, J. Breed, D.G. Rees [et al.]. – DOI 10.1016/j.jmb.2016.12.005 // *J Mol Biol.* – 2017. – Vol. 429 (2). – P. 208–219.
426. Study of the atopic march: development of atopic comorbidities / L. Schneider, J. Hanifin, M. Boguniewicz [et al.]. – DOI 10.1111/pde.12867 // *Pediatr Dermatol.* – 2016. – Vol. 33 (4). – P. 388–398.
427. Sullivan M. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis / M. Sullivan, N.B. Silverberg. – DOI 10.1016/j.clindermatol.2017.03.006 // *Clin Dermatol.* – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 349–353.
428. Suppression of IL–17A–induced CCL20 production by cytokine inducible SH2–containing protein 1 in epidermal keratinocytes / M. Tohyamaab, A. Matsumotoc, T. Tsudab [et al.] // *Journal of Dermatological Science*. – 2021. – Vol. 101, issue 3. – P. 202–209.
429. Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta–analysis of randomized clinical trials / Y.S. Chang, M.K. Trivedi, A. Jha [et al.] // *JAMA Pediatrics*. – 2016. – Vol. 170, № 3. – P. 236–242.
430. Th1 cytokines accentuate but Th2 cytokines attenuate ceramide production in the stratum corneum of human epidermal equivalents: an implication for the disrupted barrier mechanism in atopic dermatitis / E. Sawada, N. Yoshida, A.

- Sugiura, G. Imokawa. – DOI 10.1016/j.jdermsci.2012.07.004 // *J Dermatol.* – 2012. – Vol. 68. – P. 25–35.
431. Th17 cells and tissue remodeling in atopic and contact dermatitis / D. Simon, C. Aerberhard, Y. Erdemoglu [et al.] // *European journal of allergy and clinical immunology* – 2014. – Vol. 69, issue 1. – P.125–131.
432. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin / T. Hidaka, E. Ogawa, E.H. Kobayashi [et al.]. – DOI 10.1038/ni.3614 // *Nat Immunol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 64–73.
433. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults / S. Manam, T. Tsakok, S. Till, C. Flohr. – DOI 10.1097/ACI.0000000000000095 // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* – 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 423–429.
434. The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey / L. Eckert, S. Gupta, C. Amand [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2018. – Vol. 78. – P. 54–61.
435. The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the national eczema association / A.M. Drucker, A.R. Wang, W.Q. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.jid.2016.07.012 // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2017. – Vol. 137, № 1. – P. 26–30.
436. The changing paradigm of atopic dermatitis therapy / S.F. Friedlander, E.L. Simpson, A.D. Irvine, L.F. Eichenfield // *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* – 2016. – Vol. 35, № 5. – P. 97–99.
437. The efficacy of sublingual immunotherapy with *dermatophagoides farinae* vaccine in a murine atopic dermatitis model / L. Liu, D. Guo, Q. Liang [et al.]. – DOI 10.1111/cea.12417 // *Clin Exp Allergy.* – 2015. – Vol. 45. – P. 815–822.
438. The expression of CD4 (+) CD52 (lo) t cells contributes to the development of systemic lupus erythematosus / M. Umeda, T. Koga, K. Ichinose [et al.]. – DOI 10.1016/j.clim.2017.10.004 // *The wedge. Immunol.* – 2018. – Vol. 187. – P. 50–57.

439. The history of atopic dermatitis / O.N. Kramer, M.A. Strom, B. Ladizinski, P.A. Lio // *Clinics in Dermatology*. – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 344–348.
440. The natural history of atopic dermatitis and its association with atopic march / S. Somanunt, S. Chinratanapisit, P. Pacharn [et al.]. – DOI 10.12932/AP0825 // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunol.* – 2017. – Vol. 35, № 3. – P. 137–143.
441. The positive transformation of the phenotype, the functional activity of neutrophilic granulocytes in children with recurrent respiratory infections as treatment' results of interferon and immunomodulation therapy / I.V. Nesterova, S.V. Kovaleva, G.A. Chudilova [et al.] // *Allergy, asthma, immunology: International Proceedings*. – 2015. – Vol. 4. – P. 69–72.
442. The prevalence of sensitization to inhalant allergens in children with atopic dermatitis / A.J. Sybilski, M. Zalewska, K. Furmańczyk [et al.]. – DOI 10.2500/aap.2015.36.3882 // *Allergy & Asthma Proceedings*. – 2015. – Vol. 36, № 5. – P. 81–85.
443. The proactive wet-wrap method with diluted corticosteroids versus emollients in children with atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trail / S.R. Janmohamed, A.P. Oranje, A.C. Devillers [et al.] // *Journal of the American academy of dermatology*. – 2014. – Vol. 70, issue 6. – P. 1076–1082.
444. The pruritogenic mediator endothelin-1 shifts the dendritic cell-T-cell response toward Th17/Th1 polarization / T. Nakahara, M. Kido-Nakahara, F. Ohno [et al.]. – DOI 10.1111/all.13322 // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73 (2). – P. 511–515.
445. The role of PPAR γ -mediated signalling in skin biology and pathology: new targets and opportunities for clinical dermatology / Y. Ramot, A. Mastrofrancesco, E. Camera [et al.]. – DOI 10.1111/exd.12647 // *Experimental Dermatology*. – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 245–251.
446. The role of the chemokines MCP-1, GRO- α , IL-8 and their receptors in the adhesion of monocytic cells to human atherosclerotic plaques / C. Papadopoulou,

- V. Corrigan, P.R. Taylor, R.N. Poston. – DOI 10.1016/j.cyto.2008.05.009 // Cytokine. – 2008. – Vol. 43 (2). – P. 181–186.
447. The role of thymus and activation-regulated chemokine as a marker of severity of atopic dermatitis / R. George, L. Mathew, V. Shanmugam [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaad.2020.05.052 // J am acad dermatol. – 2021. – Vol. 84, issue 2. – P. 545–547.
448. The skin microbiome in atopic dermatitis and its relationship to emollients / C.W. Lynde, A. Andriessen, V. Bertucci [et al.]. – DOI 10.1177/1203475415605498 // Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 21–28.
449. Therapeutic effects of orally administered CJLP55 for atopic dermatitis via the regulation of immune response / K.E. Hyung, S.J. Kim, Y.W. Jang [et al.] // Korean Journal of Physiology and Pharmacology. – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 335–343.
450. Thompson K.G. Distinguishing myth from fact: photocarcinogenesis and phototherapy / K.G. Thompson, N. Kim. – DOI 10.1016/j.det.2019.08.003 // Dermatol Clin. – 2020. – Vol. 38 (1). – P. 25–35.
451. Thymus and activation-regulated chemokine (tarc)/ccl17 and ige are associated with elderly asthmatics / K.M. Jo, H.K. Lim, J.W. Sull. – DOI 10.1186/s12979-018-0118-7 // Immun. Aging. – 2018. – Vol. 15. – P. 13.
452. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations / K. Horimukai, K. Morita, M. Narita [et al.]. – DOI 10.1016/j.alit.2015.09.004 // Allergy International. – 2016. – Vol. 65. – P. 103–108.
453. TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis / M.H. Oh, S.Y. Oh, J. Lu [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1300300 // J Immunol. – 2013. – Vol. 191. – P. 5371–5382.
454. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis / U. Nygaard, M. Hvid, C.

- Johansen [et al.]. – DOI 10.1111/jdv.13679 // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30 (11). – P. 1930–1938.
455. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis / E.L. Simpson, T. Bieber, E. Guttman-Yassky [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1610020 // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375 (24). – P. 2335–2348.
456. Update on atopic dermatitis / T. Torres, E.O. Ferreira, M. Gonçalo [et al.]. – DOI 10.20344/amp.11963 // *Acta Medica Portuguesa.* – 2019. – Vol. 32, № 9. – P. 606–613.
457. Using a specific emollient to manage skin microbiome dysbiosis / S. Seite, H. Zelenkova, R. Martin, N. Fierer // *JAAD.* – 2016. – Vol. 74, № 5. – P. 89–94.
458. Wang A.X. New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis / A.X. Wang. – DOI 10.1002/iub.1405 // *IUBMB Life.* – 2015. – Vol. 67 (8). – P. 601–610.
459. What the eczema area and severity index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study / Y.A. Leshem, T. Hajar, J.M. Hanifin, E.L. Simpson // *British Journal of Dermatology.* – 2015. – Vol. 172, № 5. – P. 1353–1357.
460. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council / E.L. Simpson, M. Bruin-Weller, C. Flohr [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 77, № 4. – P. 623–633.
461. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2017. – Vol. 10. – P. 51–56.
462. Wong L.S. Inflammatory and noninflammatory itch: implications in pathophysiology-directed treatments / L.S. Wong, T. Wu, C.H. Lee. – DOI 10.3390/ijms18071485 // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18 (7). – P. pii: E1485.
463. World allergy organization McMaster University guidelines for allergic disease and prevention (GLAD-P) probiotics / A. Fiocchi, R. Pawankar, C. Cuello-Garcia [et al.] // *World Allergy Organization Journal.* – 2015. – Vol 8, № 1. – P. 4.

464. Wu L.C. The production and regulation of IgE by the immune system / L.C. Wu, AA. Zarrin. – DOI 10.1038/nri3632 // Nat Rev Immunol. – 2014. – Vol. 14 (4). – P. 247–259.
465. Zaslavsky D.V. The microbiome of the skin in atopic dermatitis and the features of various basic skin care products / D.V. Zaslavsky, A.N. Barinova // Medical Advice. – 2018. – № 2. – P. 170–176.
466. Zuuren van E.J. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments / E.J. van Zuuren, Z. Fedorowicz, B.W.M. Arents. – DOI 10.1111/bjd.15602 // British Journal of Dermatoljgy. – 2017. – Vol. 177, № 5. – P. 1256–1271.