

*На правах рукописи*



**Кибалина Ирина Владимировна**

**ЭФФЕРЕНТНЫЕ ЗВЕНЬЯ АУТОИММУННОГО ПАТОГЕНЕЗА  
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

**3.3.3. Патологическая физиология  
(медицинские науки)**

Автореферат

диссертации на соискание ученой  
степени доктора медицинских наук

Чита – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Цыбиков Намжил Нанзатович**

**Официальные оппоненты:**

**Хавинсон Владимир Хацкелевич** – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН.

Автономная научная некоммерческая организация высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», директор, г. Санкт-Петербург

**Порядин Геннадий Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, почетный профессор, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, г. Москва

**Удут Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор РАН.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, профессор кафедры патологической физиологии, г. Томск

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток

Защита состоится «07» февраля 2023 года в \_\_\_<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, Российская Федерация, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, <http://chitgma.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.077.01  
д.м.н., доцент

Мироманова Наталья Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [Кубанов А.А., 2020]. АтД протекает как монозаболевание или в сочетании с аллергическим ринитом, конъюнктивитом, бронхиальной астмой [Schneider L., 2017; Hill D.A., 2018].

АтД занимает до 40% в структуре кожных патологий, при этом заболеваемость в РФ в 2018 году составила 188,2 случаев на 100 000 населения, распространенность – 426,3 случаев на 100 000 населения [Кубанов А.А., 2018]. Ежегодно наблюдается рост показателей во всех возрастных группах [Aw M., 2020].

Этиология АтД до конца не выяснена, что неоспоримо влияет на тактику ведения пациентов [Leung D.Y., 2017]. Генетическая предрасположенность заключается в мутации гена филагтрина и отягощенном семейном анамнезе при участии многочисленных триггеров [Stemmler S., 2017; Vandenplas Y., 2019].

Основным звеном патогенеза является дисбаланс между Т-хелперами 1 и 2 типов с синтезом IL-4, IL-13 и IFN- $\gamma$  [Gandhi N.A., 2017; Кубанов А.А., 2020]. Аутореактивность кожи реализуется через взаимодействие аутоантител (аутоАТ) класса IgE с белком Homs1 в эпидермисе и формированием аутоАТ класса IgG к кератиноцитам с образованием иммунных комплексов (ИК), активирующих иммунокомпетентные клетки [Furie M., 2017; Furie M., 2017].

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, специфического диагностического критерия, решение данных вопросов имеет основополагающее

значение для исследования патогенетических звеньев АтД [Мирзоян В.Л., 2018; Кубанов А.А., 2020].

**Степень разработанности темы исследования.** Первооткрывателем АтД был ученый J.B. Helmont, в 1607 году описавший проявления дерматоза [Bergmann K.C., 2014]. В 1882 году Е. Бенье впервые создал классификацию клинических проявлений АтД [Мирзоян В.Л., 2018]. Ученые А.Ф. Соса и R.A. Cooke представили роль алиментарных факторов и иммунной системы при АтД [Kramer O.N., 2017].

В 1980 году J.M. Hanifin и G. Rajka систематизировали критерии АтД, однако до сих пор в нормативных документах вся диагностика базируется лишь на клиническом осмотре и полноценном сборе анамнеза [Кубанов А.А., 2020].

Существенный вклад в изучение АтД внес Л.В. Лусс, описавший дисбаланс между Т-хелперами 1 и 2 типов и определивший маркер заболевания в виде IgE [Kramer O.N., 2017]. Современные исследователи выявили, что уровень IgE при АтД может оставаться в норме [Bhattacharya T., 2016; Totsuka A., 2017].

Согласно актуальным научным данным, нарушение иммунной функции и мутации гена филаггрина способствуют нарушению барьерных свойств кожи с пенетрацией аллергенов, микроорганизмов и других триггеров [Horimukai K., 2016; Кубанов А.А., 2020]. Генно-инженерные технологии помогли выявить локусы хромосом, имеющих взаимосвязь с АтД [Родионов А.Н., 2019]. Т-хелперы 17 типа, выявленные при АтД, продуцируя IL-17 и IL-22, могут способствовать развитию аутоиммунных реакций [Floudas A., 2018]. Однако несмотря на 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.

### **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 $\alpha$ /CCL3, MIP1 $\beta$ /CCL4, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-3 $\alpha$ /CCL20, GRO $\alpha$ /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 $\alpha$ /CCL3, MIP1 $\beta$ /CCL4, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-3 $\alpha$ /CCL20, GRO $\alpha$ /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  $\alpha$ -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 $\alpha$ /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 атопическом дерматите представлена разнонаправленная мозаика хемокинов Eotaxin/CCL11, MIP-1 $\alpha$ /CCL3, MIP-3 $\alpha$ /CCL20, ENA-78/CXCL5, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5,

MIP1 $\beta$ /CCL4 и однонаправленная динамика IP-10/CXCL10, MIG/CXCL9, GRO $\alpha$ /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 атопическом дерматите.

Доказано, что при атопическом 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 атопическом дерматите ответственны хемокины GRO $\alpha$ /CXCL1, ENA-78/CXCL5, MCP-1/CCL2.

Впервые установлено, что причиной рецидива атопического 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 атопического 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 атопического 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 $\alpha$ /CCL3, MIP-1 $\beta$ /CCL4, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-3 $\alpha$ /CCL20, GRO $\alpha$ /CXCL1, ENA-78/CXCL5, IL-8/CXCL8, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, эндотелин-1,  $\alpha$ -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**

Настоящее исследование является одномоментным и включает в себя сопоставление результатов, полученных при обследовании параллельных групп пациентов с АТД. В основу методологии диссертационного исследования положены принципы доказательной медицины.

### **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 $\alpha$ /CCL3, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, GRO $\alpha$ /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 атопического дерматита участвуют аутоантитела класса IgG к эластину, коллагену I и III типов, цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), Т-NK киллеры (CD3+CD16+CD56+), естественные киллеры (NK) (CD3-CD16+CD56+), TLR-4\_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторы, хемокины GRO $\alpha$ /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.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов подтверждается достаточным объёмом проводимого исследования с применением соответствующих методов статистической обработки и анализа. 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).

### **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).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Результаты проведенного 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Проведено анкетирование 1284 пациентов с диагнозом АтД на базе ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Забайкальского края в г. Чите в период с 2014 по 2021 год. Согласно критериям включения (АтД в анамнезе более 2 лет, отсутствие сопутствующих острых и хронических заболеваний, в том числе в стадию ремиссии, подписанное добровольное информированное согласие на исследование) и исключения (сопутствующие острые и хронические заболевания, проведение лекарственной и/или физиотерапии в течение 2 месяцев до исследования, беременность, лактация, вторичное инфицирование кожи, ремиссия АтД менее 2 месяцев) забор биологического материала для исследования выполнен у 160 пациентов, которые составили две равные группы (подростки и взрослые) и две подгруппы по 40

человек в каждой (ограниченный и распространенный АтД). Обследование выполнялось во время обострения АтД до начала терапии и в период стойкой ремиссии длительностью не менее 2 месяцев. Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев.

Лабораторные исследования выполнены в 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.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

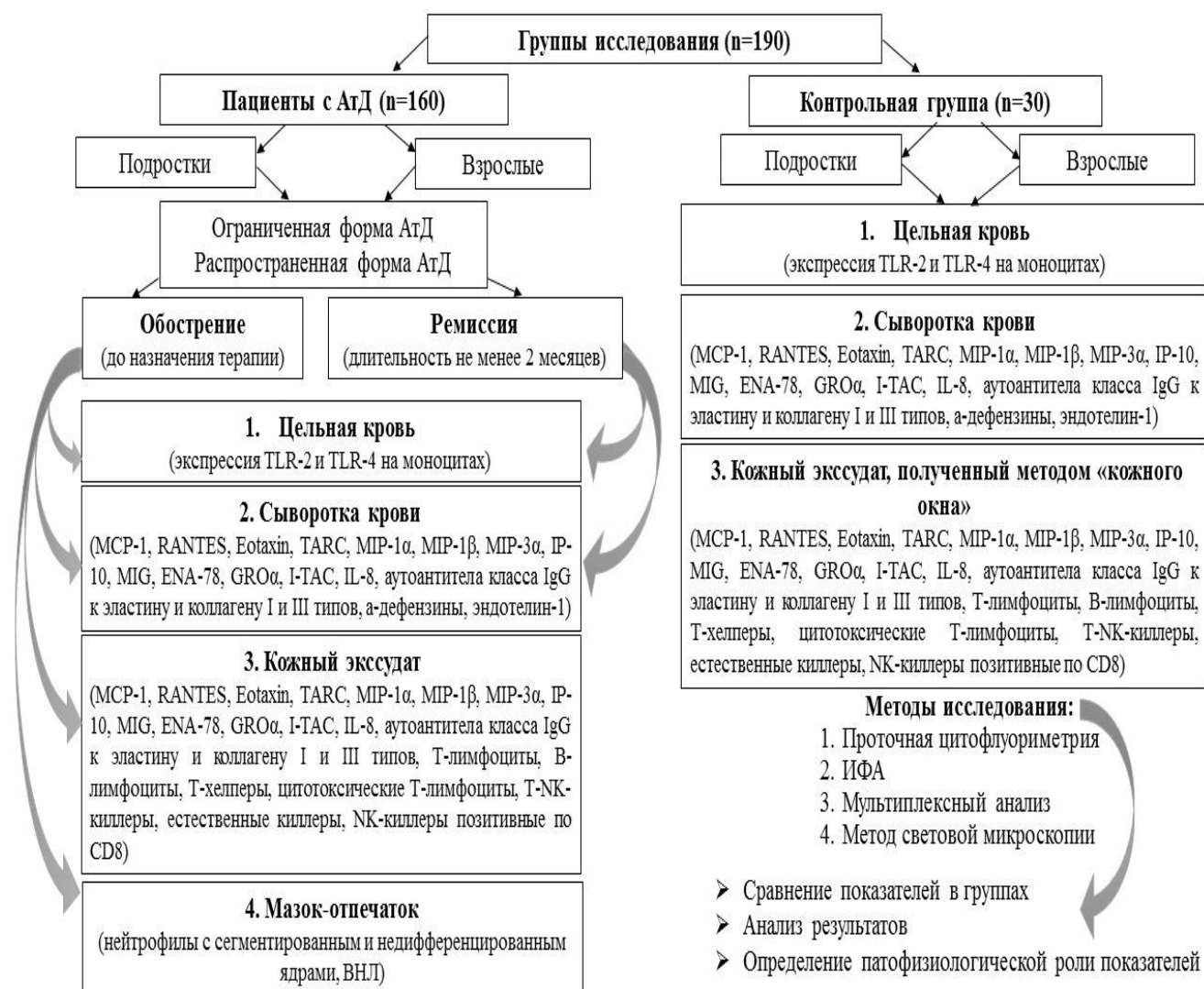


Рисунок 1 – Дизайн исследования

*Забор крови* осуществлялся из локтевой вены в одноразовые пробирки Vacutainer с цитратом натрия утром натощак. Центрифугирование проводилось при 3000 об/мин в течение 15 минут, сыворотку крови хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$ .

*Забор кожного экссудата* у пациентов с АД выполнялся с помощью инсулинового шприца и иглы диаметром 20G из экссудативных морфологических элементов с последующим перемещением в микропробирки емкостью 0,5 мл, материал хранился при  $-70^{\circ}\text{C}$ . У здоровых добровольцев кожный экссудат получали методом «кожного окна» согласно медицинской технологии Климова В.В. «Способ оценки минимальной воспалительной активности кожи при АД в стадии ремиссии» ФС № 2010/217 от 10.06.2010.

*Для исследования хемокинов* методом проточной цитофлуориметрии применяли панели The LEGEND plex™ Human Proinflammatory Chemokine Panel (13-plex).

*Экспрессию TLRs на моноцитах* в крови определяли методом четырехпараметрического фенотипирования, используя комбинации моноклональных антител к активационным маркерам (CD282, CD284) фирмы Beckman Coulter (США).

*Уровень эндотелина-1* исследовали с помощью иммуноферментной тест-системы фирмы «Biomedica Group» (Германия), для определения уровня  $\alpha$ -*дефензинов* использовали тест-систему «Nucult Biotech» (США).

*Определение аутоантител класса IgG к эластину, коллагену I и III типов* проводили методом ИФА 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).

*Мазок-отпечаток* получали, прикладывая предметное стекло к эрозивному дефекту, окрашивали с помощью реакции Фельгена с реактивом Шиффа на ДНК.

*Для фенотипирования лимфоцитов* методом проточной цитофлуориметрии применяли панель моноклональных антител производства Beckman Coulter, США: CD3-FITC, CD16/CD56-PE, CD19-PC7, CD8-APC-Alexa Fluor 700™, CD4-Pacific

Blue, CD45-Krome Orange; антитело производства Biolegend, США: HLA-DR-Brilliant Violet 785™.

*Экспериментальное исследование in vitro* заключалось в активации субпопуляций лимфоцитов доноров аутоАТ класса IgG к эластину, полученными из ИК, выделенных из крови больных АтД. К сыворотке крови больных АтД добавляли 10% ПЭГ-6000 1:1 с инкубацией 10 минут при 23°C. ИК осаждали при 3100g 10 минут и растворяли в 50 мкл 0,01М трис-НСl-буфере при рН 7,4, определяли уровень аутоАТ класса IgG к эластину. Мононуклеарные лейкоциты доноров выделяли на градиенте плотности Фиколла 1,077 (Histopaque®-1077, Sigma, США) методом наложения с центрифугированием (30 минут, 400g) в горизонтальном роторе и трехкратным отмыванием в культуральной среде. Подсчитывали субпопуляции лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+; CD3+CD8+), несущие на своей поверхности CD137 методом проточной цитофлуориметрии "Cytomics FC-500" (Beckman Coulter, США), добавляя 7-аминоактиномицин-D для определения их жизнеспособности. Клетки культивировали 24 часа в 5% CO<sub>2</sub> при 37°C в шестилуночных планшетах с низкой адгезией (Costar 3471; Corning Glass, Corning, NY) в количестве 1×10<sup>6</sup>/мл в объеме 1 мл среды с добавлением 10% FCS, 2 мМ L-аланил-L-глутамин, 50 мкг/мл гентамицина (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США).

*Для статистической обработки* использовали прикладные программы Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics Version 25.0, применяя критерии Шапиро-Уилка, Вилкоксона, Манна-Уитни, дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, ранговую корреляцию по Спирмену, факторный анализ методом главных компонент, метод логистической регрессии, ROC-анализ. Критический показатель уровня значимости и достоверности различий считался  $p < 0,05$  ( $p_1$  – при сравнении с контрольной группой;  $p_2$  – при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе;  $p_3$  – между стадиями АтД в разных возрастных группах;  $p_4$  – при сравнении между формами АтД). Описательная статистика представлена медианой и межквартильными интервалами Me (25%; 75%).

## Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст подростков с АтД составил  $15,8 \pm 2,1$  лет, взрослых с АтД –  $31,8 \pm 6,9$  лет. Средний стаж АтД –  $11,3 \pm 6,8$  лет, средняя частота обострений –  $2,9 \pm 0,6$  в год. Значения индекса SCORAD представлены в таблице 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

Результаты определения дермографизма представлены в соответствии с рисунком 2.

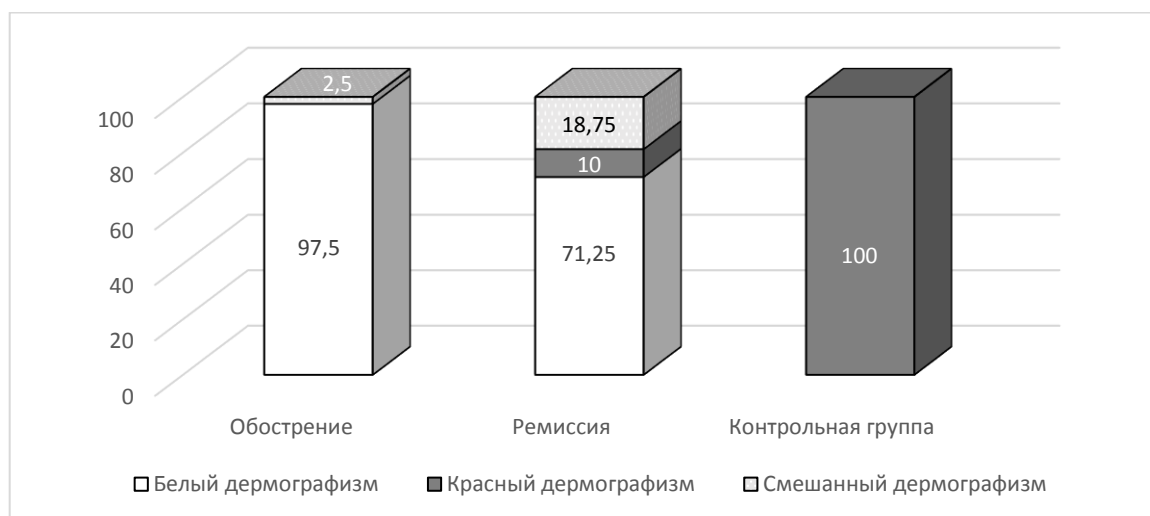


Рисунок 2 – Распределение пациентов с АтД по характеру выявленного дермографизма, %

Кожный зуд выявлен у 94% пациентов. У подростков с ограниченным АтД интенсивность зуда составляла  $3,7 \pm 0,9$  балла по 10-балльной шкале, с распространенным АтД –  $8,1 \pm 1,5$  балла, у взрослых –  $3,3 \pm 1,2$  балла и  $7,5 \pm 1,4$  балла соответственно. В ремиссию кожный зуд отсутствовал.



### Динамика уровня хемокина МСР-1/ССL2 при АтД

Хемокин МСР-1/ССL2 рекрутирует моноциты, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, способствуя фиброзообразованию и пролонгированию воспаления [Gschwandtner M., 2019].

В сыворотке крови здоровых подростков уровень МСР-1/ССL2 составляет 490,18 (399,74; 618,52) пг/мл, у взрослых – 478,3 (362,34; 594,26) пг/мл. У подростков с обострением ограниченного АтД концентрация равна 572,19 (546,12; 636,5) пг/мл ( $p_1=0,0027$ ), у взрослых – 580,1 (491,5; 751,63) пг/мл ( $p_1=0,0035$ ). В ремиссию у подростков уровень снижается до 490,86 (467,79; 517,19) пг/мл ( $p_2=0,0017$ ), у взрослых – в 2,8 раза ( $p_1=0,0001$ ;  $p_2=0,0017$ ;  $p_3=0,0001$ ).

При обострении распространенного АтД у подростков уровень МСР-1/ССL2 составляет 654,49 (596,07; 688,56) пг/мл ( $p_1=0,002$ ), у взрослых – 600,56 (450,51; 1081,03) пг/мл ( $p_1=0,0039$ ), в ремиссию у подростков уровень МСР-1/ССL2 равен 515,05 (463,23; 582,59) пг/мл ( $p_1=0,002$ ;  $p_2=0,0019$ ), у взрослых – 697,51 (588,8; 926,1) пг/мл ( $p_1=0,000001$ ;  $p_2=0,9$ ;  $p_3=0,00008$ ) (Рисунок 3).

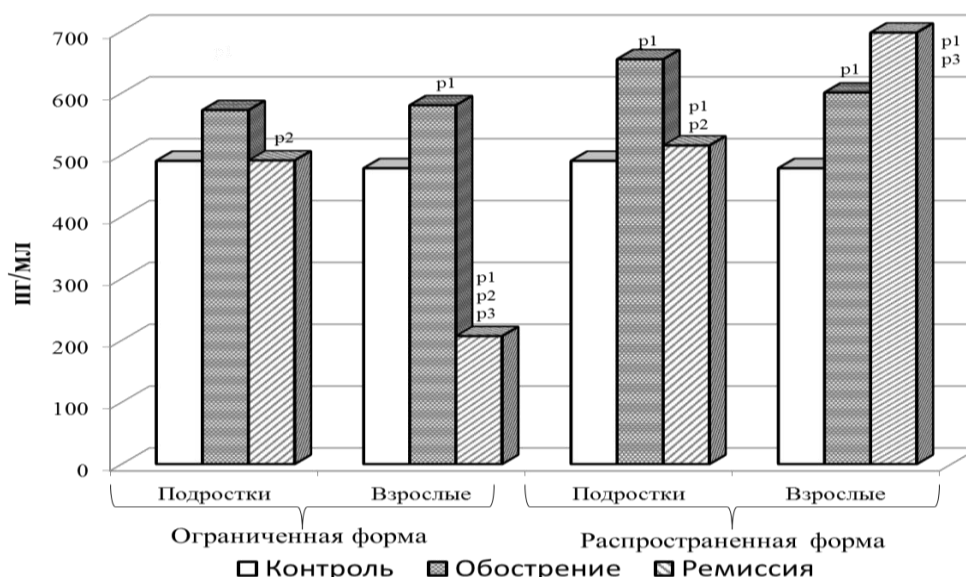


Рисунок 3 – Динамика МСР-1/ССL2 в сыворотке крови при АтД

У подростков контрольной группы в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», концентрация МСР-1/ССL2 составляет 459,96 (403,55; 516,37) пг/мл, у здоровых взрослых – 326,87 (302,43; 351,32) пг/мл. При

ограниченной форме АтД у подростков и взрослых уровень увеличивается в 4,6 раза и в 6,1 раз (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Динамика MCP-1/CCL2 в кожном экссудате при АтД

У подростков с распространенным АтД концентрация MCP-1/CCL2 в кожном экссудате равна 483,87 (377,66; 587,97) пг/мл ( $p1 < 0,0004$ ;  $p4 = 0,0000001$ ), у взрослых – 1744,46 (1487,27; 1854,05) пг/мл ( $p1 = 0,009$ ;  $p3 = 0,0000001$ ;  $p4 = 0,0000001$ ).

#### Динамика уровня хемокина RANTES/CCL5 при АтД

Хемокин RANTES/CCL5 рекрутирует Th1-лимфоциты, В-клетки, базофилы и активирует синтез гистамина [Москалёв А.В., 2017].

В сыворотке крови здоровых подростков уровень RANTES/CCL5 составляет 3295,68 (2991,23; 3600,13) пг/мл, у взрослых – 3921,94 (3671,46; 4632,15) пг/мл. У подростков с ограниченным АтД концентрация RANTES/CCL5 равна 6261,83 (5509,93; 6533,07) пг/мл ( $p1 < 0,0001$ ), у взрослых – 5959,08 (5029,23; 6430,87) пг/мл ( $p1 < 0,0001$ ). В ремиссию у подростков уровень хемокина достигает 5867,41 (5827,13; 5978,86) пг/мл ( $p1 = 0,00001$ ;  $p2 = 0,000089$ ), у взрослых – 4864,46 (3791,93; 5904,87) пг/мл ( $p1 = 0,037$ ;  $p2 = 0,017$ ;  $p3 = 0,00019$ ) в соответствии с рисунком 5.

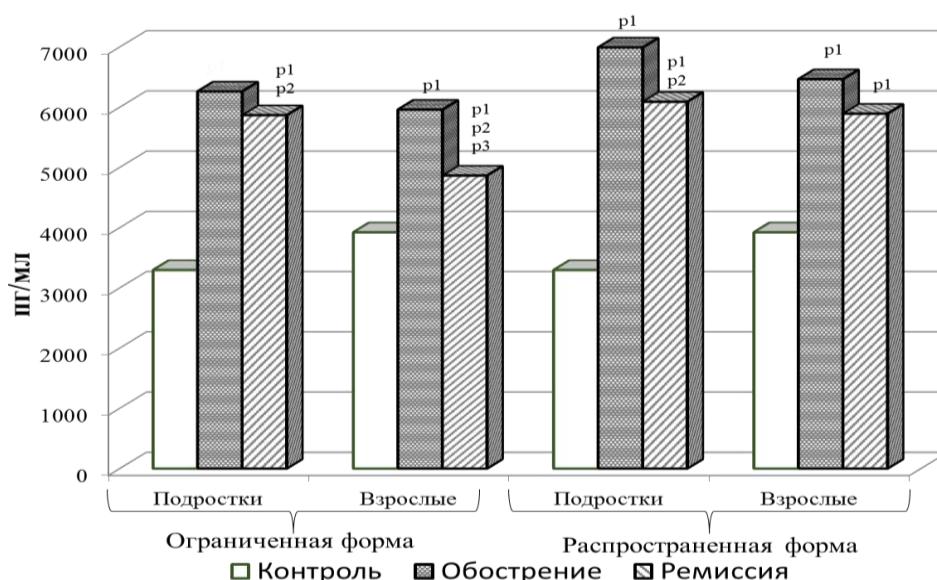


Рисунок 5 – Динамика RANTES/CCL5 в сыворотке крови при АтД

При обострении распространенного АтД у подростков уровень RANTES/CCL5 в 2,1 раза превышает показатель контрольной группы, у взрослых составляет 6464,85 (6007,77; 7029,01) пг/мл ( $p1 < 0,00001$ ), в ремиссию у подростков снижается до 6089,83 (5536,82; 6810,98) пг/мл ( $p1 = 0,00001$ ;  $p2 = 0,015$ ), у взрослых – до 5892,28 (5544,59; 6216,57) пг/мл ( $p1 = 0,0001$ ;  $p2 = 0,079$ ).

У здоровых подростков концентрация RANTES/CCL5 в экссудате, полученном методом «кожного окна», равна 2263,83 (2018,35; 2509,31) пг/мл, у взрослых – 3864,23 (3806,02; 3922,44) пг/мл (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Динамика RANTES/CCL5 в кожном экссудате при АтД

У подростков с ограниченным АтД уровень RANTES/CCL5 превышает показатели контрольной группы в 4,1 раза, у взрослых – в 1,9 раза, при распространенном АтД у подростков показатель равен 6340,43 (2876,07; 8274,06) пг/мл ( $p_1=0,002$ ;  $p_4=0,0019$ ), у взрослых – 7724,85 (6318,42; 9753,18) пг/мл ( $p_1<0,001$ ;  $p_3=0,016$ ;  $p_4=0,045$ ).

### Динамика уровня хемокина TARC/CCL17 при АтД

Хемокин TARC/CCL17 рекрутирует моноциты, дендритные клетки, эозинофилы, NK-клетки, Т-хелперы 2 типа, регулируя миграцию лимфоцитов и Т-клеток памяти [George R., 2021].

Концентрация TARC/CCL17 в сыворотке крови здоровых подростков составляет 71,45 (57,34; 75,72) пг/мл, у взрослых – 73,48 (62,34; 84,62) пг/мл. У подростков при обострении ограниченной формы АтД уровень TARC/CCL17 увеличивается до 195,26 (172,77; 305,55) пг/мл ( $p_1<0,0001$ ), у взрослых – в 4,1 раза. В ремиссию показатель уменьшается у подростков в 1,6 раза ( $p_1<0,0001$ ;  $p_2=0,00016$ ), у взрослых – в 3 раза ( $p_1<0,0001$ ;  $p_2=0,0001$ ). При обострении распространенного АтД у подростков уровень TARC/CCL17 составляет 582,09 (406,39; 707,955) пг/мл ( $p_1=0,0001$ ), у взрослых – 847,39 (373,48; 1658,71) пг/мл ( $p_1<0,0001$ ;  $p_3=0,009$ ), в ремиссию меньше в 2,4 раза ( $p_1<0,0001$ ;  $p_2=0,00009$ ) и в 2,8 раза ( $p_1<0,0001$ ;  $p_2=0,0028$ ) (Рисунок 7).

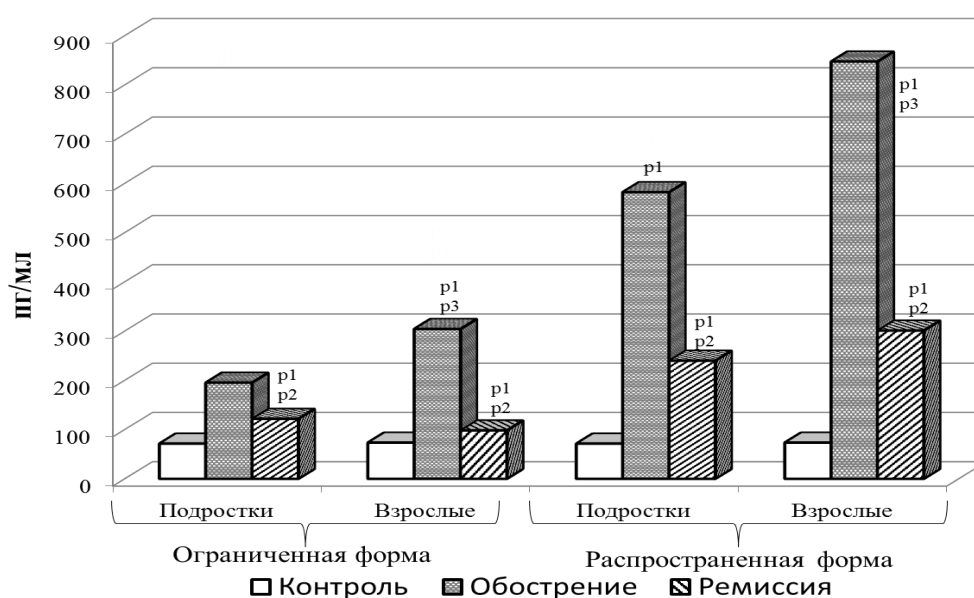


Рисунок 7 – Динамика TARC/CCL17 в сыворотке крови при АтД

Концентрация TARC/CCL17 в кожном эксудате, полученном методом «кожного окна», у здоровых подростков составляет 73,14 (65,16; 81,12) пг/мл, у взрослых – 77,14 (72,35; 81,93) пг/мл, при ограниченной форме АтД у подростков уровень увеличен в 4,4 раза ( $p_1 < 0,0001$ ), у взрослых – до 83,94 (79,76; 92,07) пг/мл ( $p_1 = 0,002$ ;  $p_3 = 0,0000001$ ) (Рисунок 8).

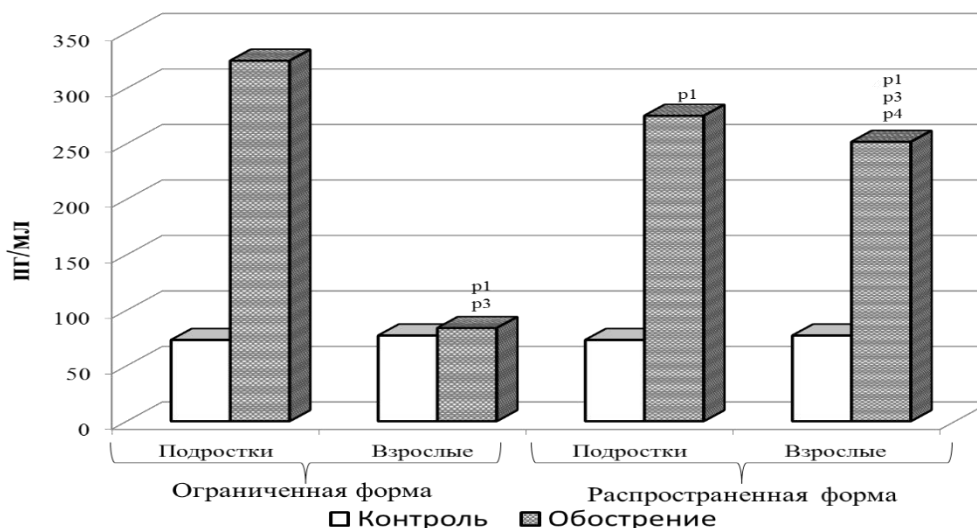


Рисунок 8 – Динамика TARC/CCL17 в кожном эксудате при АтД

При распространенном АтД у подростков показатель составляет 275,22 (243,52; 298,15) пг/мл ( $p_1 < 0,0001$ ), у взрослых – в 3,2 раза больше контрольного значения.

#### Динамика уровня хемокина IP-10/CXCL10 при АтД

Хемокин IP-10/CXCL10 обладает хемоаттрактантным действием в отношении Th1-лимфоцитов и НК-клеток [Лазарева Н.М., 2021].

В сыворотке крови подростков контрольной группы концентрация IP-10/CXCL10 составляет 6,82 (6,12; 7,19) пг/мл, у взрослых – 6,84 (6,35; 7,31) пг/мл, при обострении ограниченного АтД – 8,03 (7,01; 9,75) пг/мл ( $p_1 = 0,000004$ ) и 7,08 (6,56; 7,41) пг/мл ( $p_1 = 0,051$ ;  $p_3 = 0,001$ ) соответственно, однако в ремиссию у подростков снижается 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 ( $p_1 = 0,012$ ;  $p_2 = 0,002$ ;  $p_3 = 0,3$ ). При распространенном АтД уровень IP-10/CXCL10 у подростков в 1,4 раза превышает контрольное значение ( $p_1 = 0,000001$ ), в ремиссию составляет 8,43 (7,69; 9,73) пг/мл ( $p_1 < 0,000001$ ;  $p_2 = 0,12$ ), при этом у взрослых 7,04 (6,76; 21,67) пг/мл ( $p_1 = 0,0002$ ;

$p_3=0,1$ ) и 8,08 (6,32; 13,11) пг/мл ( $p_1=0,0006$ ;  $p_2=0,016$ ;  $p_3=0,28$ ) в соответствии с рисунком 9.

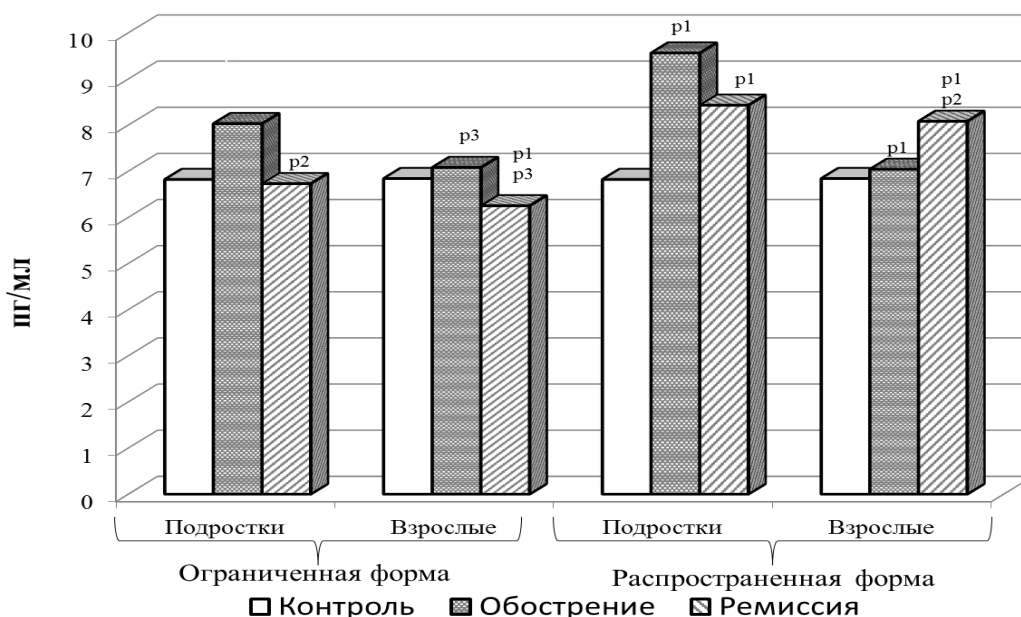


Рисунок 9 – Динамика IP-10/CXCL10 в сыворотке крови при АД

В контрольной группе подростков в кожном эксудате, полученном методом «кожного окна», концентрация IP-10/CXCL10 равна 5,34 (5,31; 5,37) пг/мл, у взрослых – 6,83 (6,65; 7,02) пг/мл (Рисунок 10).

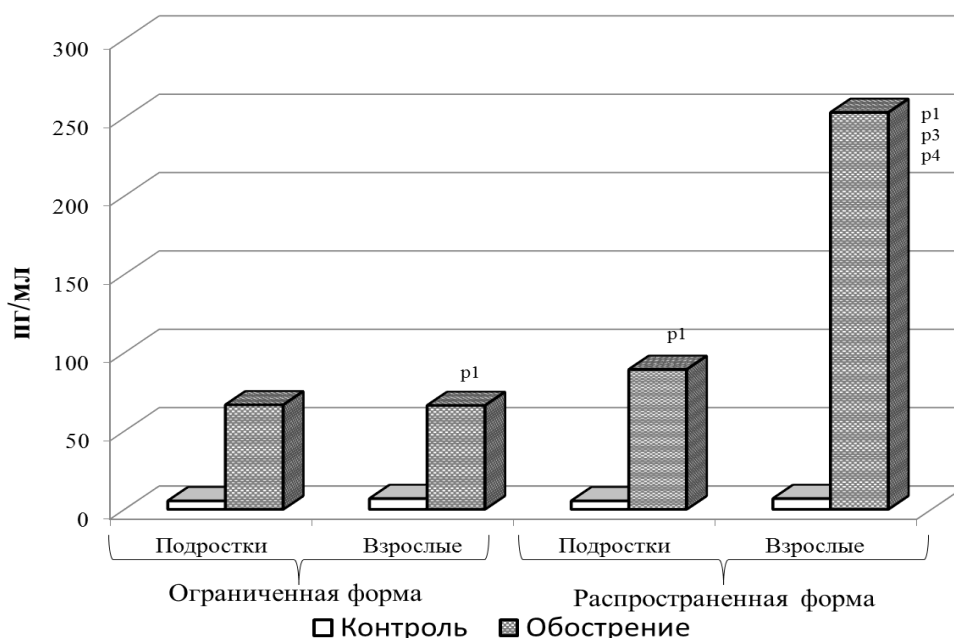


Рисунок 10 – Динамика IP-10/CXCL10 в кожном эксудате при АД

У подростков с ограниченным АД в кожном эксудате уровень IP-10/CXCL10 в 12,4 раза ( $p_1<0,001$ ) больше контроля, у взрослых – в 9,6 раз ( $p_1<0,001$ ;  $p_3=0,95$ ). При распространенном АД у подростков концентрация IP-

10/CXCL10 в 16,7 раз выше контрольных значений ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_4 = 0,07$ ), у взрослых – в 37 раз ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_3 = 0,0033$ ;  $p_4 = 0,0000001$ ).

### Динамика уровня хемокина MIG/CXCL9 при АтД

Хемокин MIG/CXCL9 продуцируется Th1-лимфоцитами, НК-клетками, при участии IFN $\gamma$ . Подавляет синтез коллагеновых волокон в дерме [Qiang D., 2016].

Концентрация MIG/CXCL9 в сыворотке крови здоровых подростков составляет 6,37 (5,92; 7,26) пг/мл, у взрослых – 7,04 (4,81; 9,27) пг/мл, при обострении ограниченной формы АтД – 5,97 (5,58; 6,26) пг/мл ( $p_1 = 0,017$ ) и 22,61 (5,83; 35,75) пг/мл ( $p_1 = 0,000004$ ;  $p_3 = 0,0001$ ) (Рисунок 11).

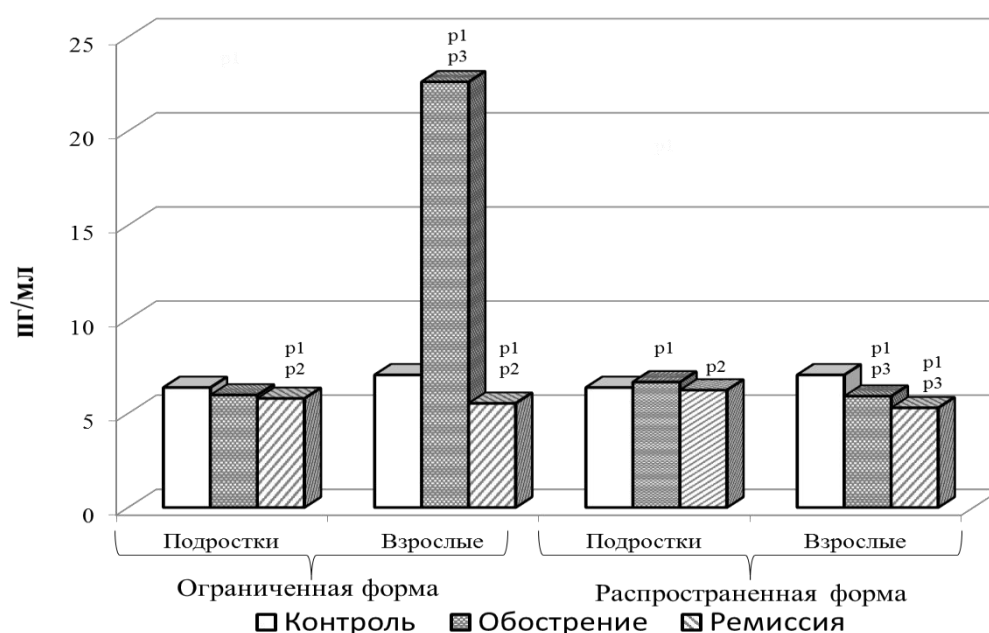


Рисунок 11 – Динамика MIG/CXCL9 в сыворотке крови при АтД

В ремиссию концентрация у подростков ниже контрольных значений на 10% ( $p_1 = 0,000008$ ;  $p_2 = 0,04$ ), у взрослых – на 22% ( $p_1 = 0,000001$ ;  $p_2 = 0,0019$ ;  $p_3 = 0,55$ ). При обострении распространенного АтД у подростков уровень составляет 6,66 (5,83; 12,32) пг/мл ( $p_1 = 0,003$ ), в ремиссию – 6,23 (5,68; 6,98) пг/мл ( $p_1 = 0,8$ ;  $p_2 = 0,02$ ), у взрослых – 95,53 (5,41; 5,93) пг/мл ( $p_1 = 0,000001$ ;  $p_2 = 0,0019$ ;  $p_3 = 0,55$ ) и 5,29 (4,99; 5,87) пг/мл ( $p_1 < 0,0000001$ ;  $p_2 = 0,057$ ;  $p_3 = 0,0007$ ) соответственно.

Уровень MIG/CXCL9 в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», у подростков равен 4,12 (2,34; 5,9) пг/мл, у взрослых – 5,82 (5,61; 6,03) пг/мл, при ограниченном АтД у подростков равен 7,49 (6,35; 9,02) пг/мл

( $p1 < 0,0001$ ), у взрослых – 47,35 (38,09; 52,25) пг/мл ( $p1 < 0,0001$ ;  $p3 = 0,0000001$ ) (Рисунок 12).

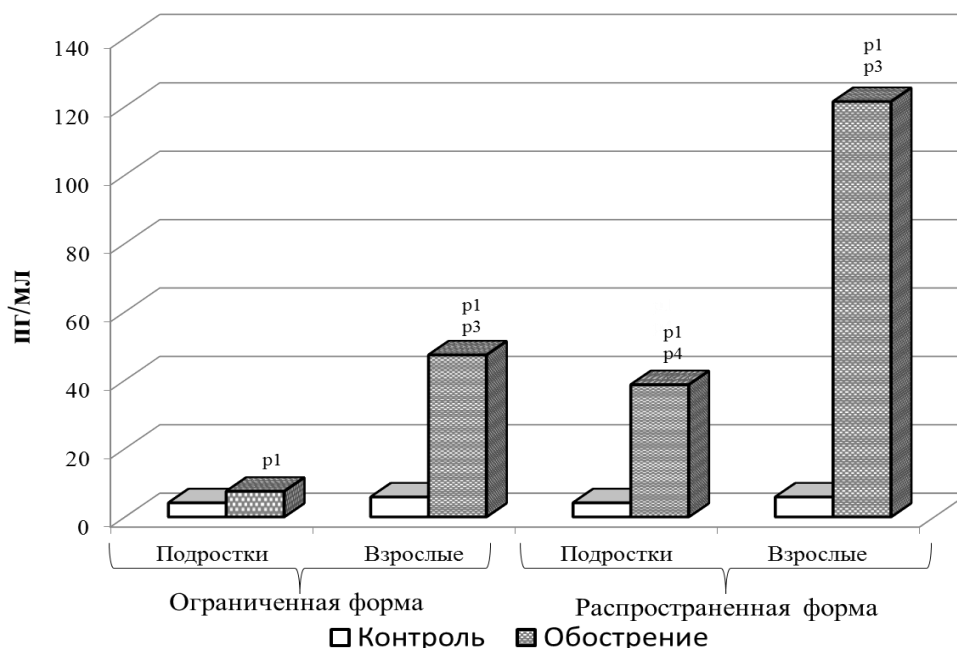


Рисунок 12 – Динамика MIG/CXCL9 в кожном экссудате при АтД

При распространенном процессе у подростков уровень MIG/CXCL9 превышает контрольное значение в 9,3 раза ( $p1 < 0,0001$ ;  $p4 = 0,0000001$ ), у взрослых – в 20,8 раз ( $p1 < 0,01$ ;  $p3 = 0,0001$ ;  $p4 = 0,16$ ).

#### Динамика уровня хемокина ENA-78/CXCL5 при АтД

Хемокин ENA-78/CXCL5 синтезируется эндотелиоцитами, кератиноцитами, эозинофилами, фибробластами, способствуя высвобождению эластазы [Mostafa G.A., 2015].

У здоровых подростков 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. При обострении ограниченного АтД у подростков увеличивается до 1390,29 (1275,15; 1532,17) пг/мл ( $p1 = 0,00001$ ), в ремиссию снижается до 569,09 (506,31; 625,37) пг/мл ( $p1 = 0,0001$ ;  $p2 = 0,00089$ ). У взрослых с ограниченным АтД в период обострения показатель равен 812,49 (703,95; 975,17) пг/мл ( $p1 = 0,05$ ;  $p3 < 0,000010$ , в ремиссию – 734,21 (580,4; 821,23) пг/мл ( $p1 = 0,00015$ ;  $p2 = 0,056$ ;  $p3 = 0,004$ ) в соответствии с рисунком 13.





Рисунок 13 – Динамика ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови при АД

Концентрация ENA-78/CXCL5 у подростков с распространенным АД в период обострения равна 1117,41 (860,3; 1695,55) пг/мл ( $p_1=0,0014$ ), у взрослых – 743,16 (591,65; 845,79) пг/мл ( $p_1=0,00017$ ,  $p_3=0,00013$ ). В ремиссию показатель уменьшается 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.

Динамика уровня хемокина ENA-78/CXCL5 в кожном эксудате представлена на рисунке 14.

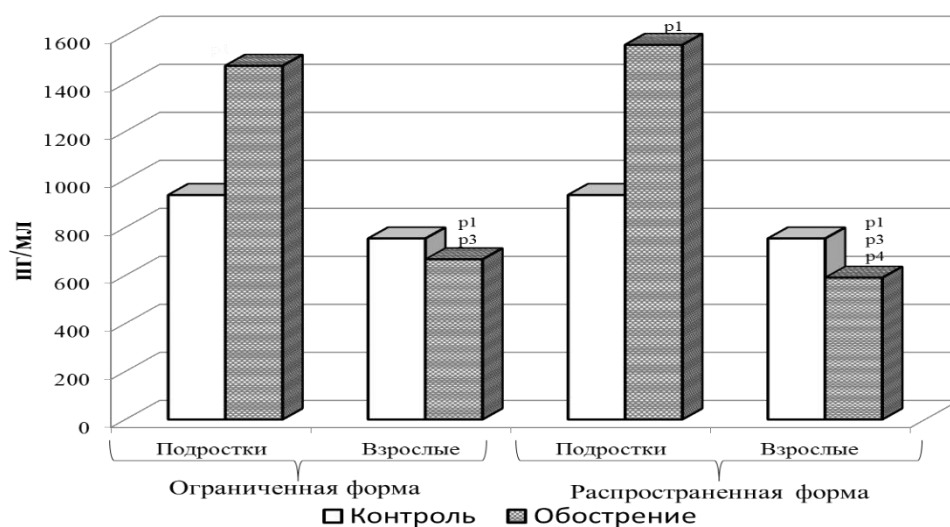


Рисунок 14 – Динамика ENA-78/CXCL5 в кожном эксудате при АД

При ограниченном АД у подростков в кожном эксудате уровень ENA-78/CXCL5 равен 1473,43 (1247,31; 1836,23) пг/мл ( $p_1<0,0001$ ), у взрослых – 666,95

(635,45; 703,37) пг/мл ( $p_1 < 0,0001$ ;  $p_3 = 0,0000001$ ), при распространенном АтД – 1560,54 (993,87; 2000,78) пг/мл ( $p_1 = 0,002$ ;  $p_4 = 0,25$ ) и 590,53 (394,26; 693,38) пг/мл ( $p_1 < 0,0001$ ;  $p_3 = 0,000061$ ;  $p_4 = 0,000018$ ) соответственно.

### Динамика уровня хемокина GRO $\alpha$ /CXCL1 при АтД

Хемокин GRO $\alpha$ /CXCL1 синтезируется кератиноцитами и эндотелиоцитами, рекрутируя в очаг поражения нейтрофилы и моноциты [Янчевская Е.Ю., 2016].

Концентрация GRO $\alpha$ /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. При обострении ограниченного АтД у подростков показатель увеличен в 2,8 раза ( $p_1 < 0,00001$ ), в ремиссию – 115,82 (90,24; 133,32) пг/мл ( $p_1 = 0,76$ ;  $p_2 = 0,00014$ ), при этом у взрослых в обострение уровень GRO $\alpha$ /CXCL1 больше на 32,1% при сравнении с контролем, а в ремиссию уменьшается до 83,67 (57,67; 99,93) пг/мл ( $p_1 = 0,000007$ ;  $p_2 = 0,39$ ;  $p_3 = 0,0015$ ) (Рисунок 15).

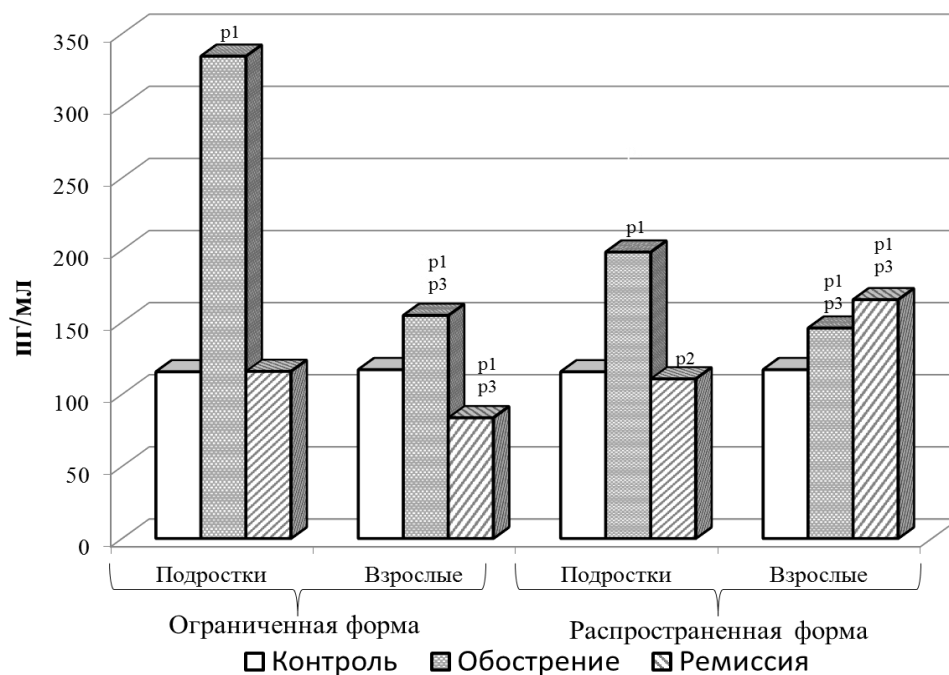


Рисунок 15 – Динамика GRO $\alpha$ /CXCL1 в сыворотке крови при АтД

При обострении распространенного АтД в сыворотке крови подростков показатель равен 198,55 (148,74; 334,24) пг/мл ( $p_1 < 0,000001$ ), в ремиссию – 110,64 (91,73; 194,10) пг/мл ( $p_1 = 0,07$ ;  $p_2 = 0,004$ ), у взрослых – 145,83 (102,5; 219,33) пг/мл ( $p_1 = 0,0046$ ;  $p_3 = 0,017$ ) и 165,52 (133,81; 216,13) пг/мл ( $p_1 = 0,00009$ ;  $p_2 = 0,17$ ;  $p_3 = 0,025$ ) соответственно.

В экссудате, полученном методом «кожного окна», у здоровых подростков уровень GRO $\alpha$ /CXCL1 равен 118,76 (112,99; 124,53) пг/мл, у взрослых – 105,92 (101,34; 110,5) пг/мл, при ограниченном АтД у подростков увеличивается в 4 раза ( $p_1 < 0,001$ ), у взрослых – в 2,6 раза ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_3 = 0,001$ ) (Рисунок 16).



Рисунок 16 – Динамика GRO $\alpha$ /CXCL1 в кожном экссудате при АтД

При распространенном АтД в кожном экссудате у подростков концентрация GRO $\alpha$ /CXCL1 составляет 235,47 (152,25; 321,44) пг/мл ( $p_1 = 0,00004$ ;  $p_4 = 0,0001$ ), у взрослых – 456,59 (376,13; 500,93) пг/мл ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_3 = 0,00015$ ;  $p_4 = 0,98$ ).

#### Динамика уровня аутоантител класса IgG к эластину при АтД

Эластин синтезируется фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, разрушается при воздействии эластазы. Волокна формируют пути миграции клеток и экстрацеллюлярный матрикс, взаимодействующий с иммунными клетками [Шаповалова Е.Ю., 2014; Потехина Ю.П., 2016].

В контрольной группе уровень аутоАТ 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 обострении ограниченного АтД – 38,64 (29,4; 45,66) нг/мл ( $p_1 < 0,00001$ ) и 40,0 (32,71; 47,66) нг/мл ( $p_1 < 0,001$ ,  $p_3 = 0,3$ ) соответственно. В ремиссию у

подростков уровень аутоАТ к эластину уменьшается до 30,79 (26,76; 34,55) нг/мл ( $p_1 < 0,00001$ ;  $p_2 = 0,03$ ), у взрослых – до 36,63 (19,01; 56,13) нг/мл ( $p_1 < 0,00001$ ;  $p_2 = 0,52$ ;  $p_3 = 0,14$ ), что представлено на рисунке 17.

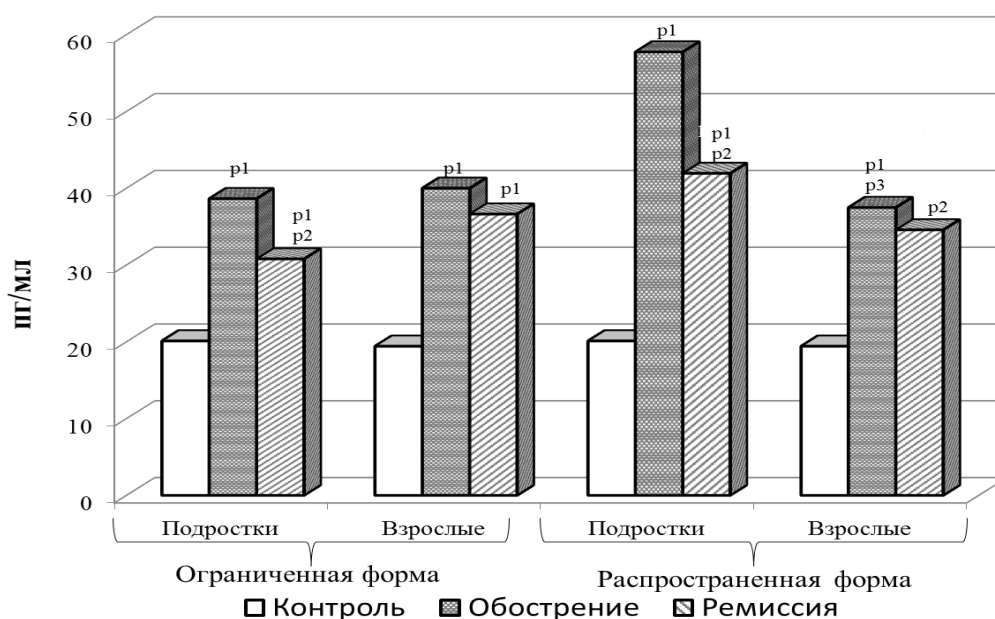


Рисунок 17 – Динамика аутоАТ к эластину в сыворотке крови при АтД

При обострении распространенного АтД уровень аутоАТ к эластину в сыворотке крови у подростков составляет 57,74 (47,34; 65,67) нг/мл ( $p_1 = 0,05$ ), в ремиссию снижается до 41,93 (32,01; 46,02) нг/мл ( $p_1 < 0,00001$ ;  $p_2 = 0,0002$ ), у взрослых – 37,49 (32,96; 49,97) нг/мл ( $p_1 = 0,05$ ;  $p_3 = 0,002$ ) и 34,57 (20,41; 39,24) нг/мл ( $p_1 = 0,06$ ;  $p_2 = 0,01$ ;  $p_3 = 0,05$ ) соответственно.

В кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», у подростков в контрольной группе концентрация аутоАТ к эластину составляет 21,12 (18,45; 23,79) нг/мл, у взрослых – 17,87 (16,89; 18,85) нг/мл, при ограниченном АтД у подростков уменьшается в 2,5 раза ( $p_1 < 0,001$ ), при распространенном – в 3,2 раза ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_4 = 0,00018$ ), при этом у взрослых с ограниченным АтД уровень в 7,7 раза, а при распространенном процессе – в 3,7 раза меньше контрольных данных (Рисунок 18).



Рисунок 18 – Динамика аутоАТ к эластину в кожном эксудате при АтД

В экспериментальной части исследования *in vitro* доказана активация субпопуляций донорских лимфоцитов аутоАТ класса IgG к эластину, образующими ИК при АтД, что представлено на рисунке 19.

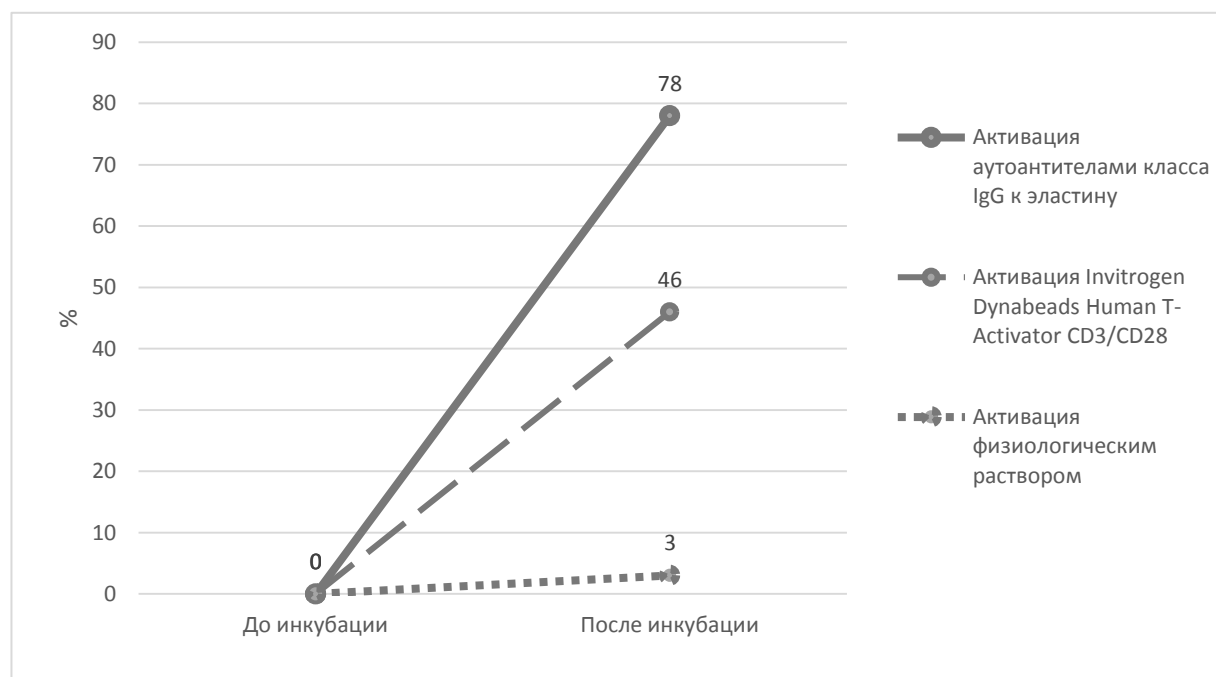


Рисунок 19 – Уровень активации донорских лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+, CD3+CD8+) аутоАТ класса IgG к эластину (%)

## Динамика уровня аутоантител класса IgG к коллагену I и III типа при АтД

Фибробластами синтезируется коллаген I типа, повторяя архитектонику образования коллагена III типа, формируя каркас дермы и пути миграции клеток [Потехина Ю.П., 2016].

Концентрация аутоАТ 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 в соответствии с рисунком 20.

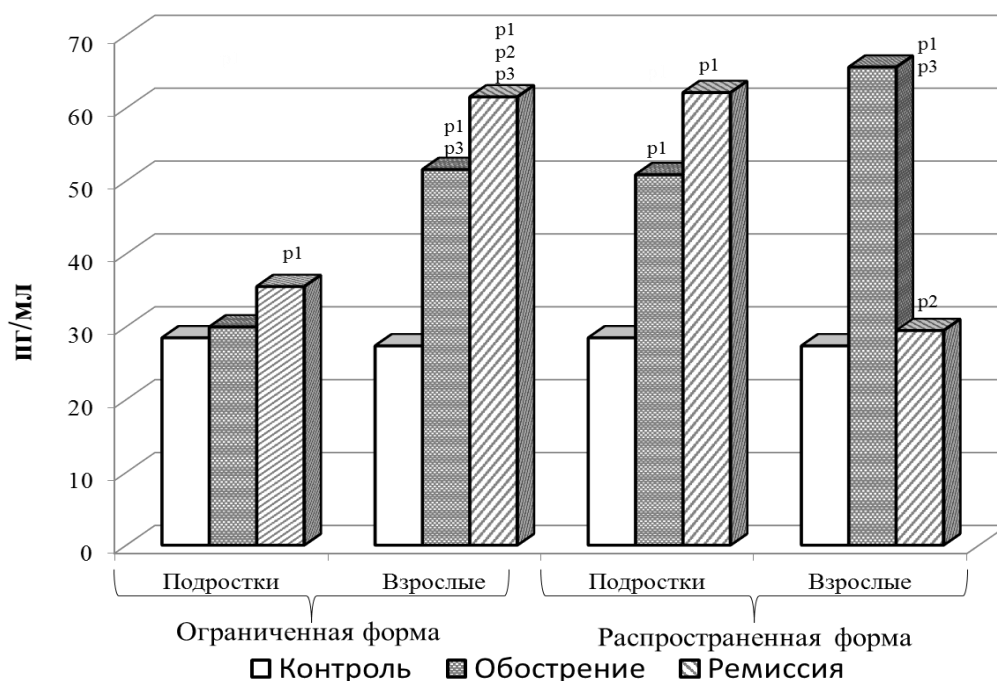


Рисунок 20 – Динамика аутоАТ к коллагену I типа в сыворотке крови при АтД

При обострении ограниченного АтД у подростков в сыворотке крови уровень аутоАТ равен 29,94 (21,62; 45,32) нг/мл ( $p_1=0,1$ ), у взрослых – в 1,8 раза ( $p_1<0,001$ ;  $p_3=0,006$ ) больше контроля, в ремиссию он увеличивается до 35,48 (33,12; 38,52) нг/мл ( $p_1=0,0002$ ;  $p_2=0,9$ ) и 61,51 (51,58; 65,35) нг/мл ( $p_1<0,001$ ;  $p_2=0,018$ ;  $p_3<0,0001$ ) соответственно. При обострении распространенного АтД количество аутоАТ у подростков в 1,8 раза ( $p_1<0,00001$ ) превышает показатель в контрольной группе, у взрослых – в 2,9 раза ( $p_1=0,00002$ ;  $p_3=0,04$ ), в ремиссию у подростков уровень увеличивается на 22% ( $p_1<0,00001$ ;  $p_2=0,9$ ), у взрослых уменьшается на 55% ( $p_1=0,1$ ;  $p_2=0,016$ ;  $p_3=0,52$ ).

В кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», у здоровых подростков уровень аутоАТ к коллагену I типа составляет 27,63 (24,12; 31,14) нг/мл, у взрослых – 26,43 (25,16; 27,7) нг/мл, при обострении ограниченного АтД у подростков меньше в 5,8 раз ( $p_1 < 0,001$ ), у взрослых – в 6,1 раза ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_3 = 0,22$ ), при распространенном АтД – 4,35 (4,06; 5,01) нг/мл ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_4 = 0,36$ ) и 4,28 (3,82; 4,92) нг/мл ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_3 = 0,41$ ;  $p_4 = 0,2$ ) (Рисунок 21).

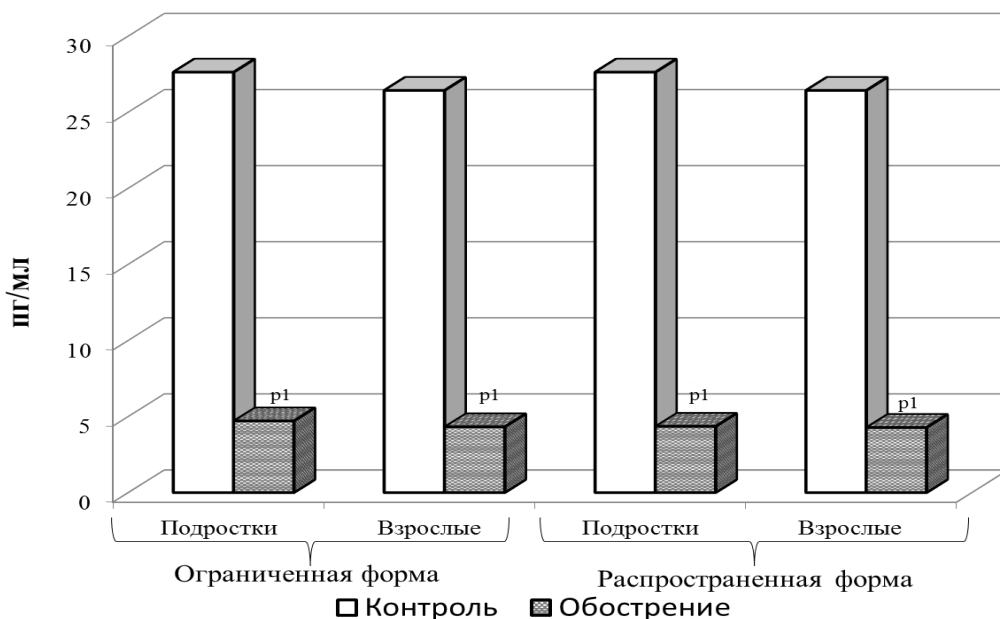


Рисунок 21 – Динамика аутоАТ к коллагену I типа в кожном экссудате при АтД

Концентрация аутоАТ к коллагену III типа в сыворотке крови у здоровых подростков составляет 34,82 (33,85; 36,19) нг/мл, у взрослых – 32,12 (28,79; 35,45) нг/мл, при обострении ограниченного АтД у подростков больше в 1,5 раза ( $p_1 < 0,00001$ ), у взрослых – в 1,8 раза ( $p_1 < 0,000001$ ;  $p_3 = 0,004$ ), в ремиссию составляет 39,89 (37,72; 42,61) нг/мл ( $p_1 = 0,06$ ;  $p_2 = 0,0008$ ) и 65,47 (56,02; 71,6) нг/мл ( $p_1 < 0,000001$ ;  $p_2 = 0,1$ ;  $p_3 = 0,21$ ) соответственно. При распространенном АтД в период обострения у подростков уровень аутоАТ к коллагену III типа в 2 раза ( $p_1 < 0,00001$ ) больше контрольных данных, в ремиссию снижается до 60,46 (51,79; 72,145) нг/мл ( $p_1 < 0,00001$ ;  $p_2 = 0,0008$ ), при этом у взрослых – 58,56 (45,88; 69,1) нг/мл ( $p_1 = 0,00001$ ;  $p_3 = 0,001$ ) и 40,86 (34,54; 58,33) нг/мл ( $p_1 = 0,0097$ ;  $p_2 = 0,07$ ;  $p_3 < 0,00001$ ) (Рисунок 22).

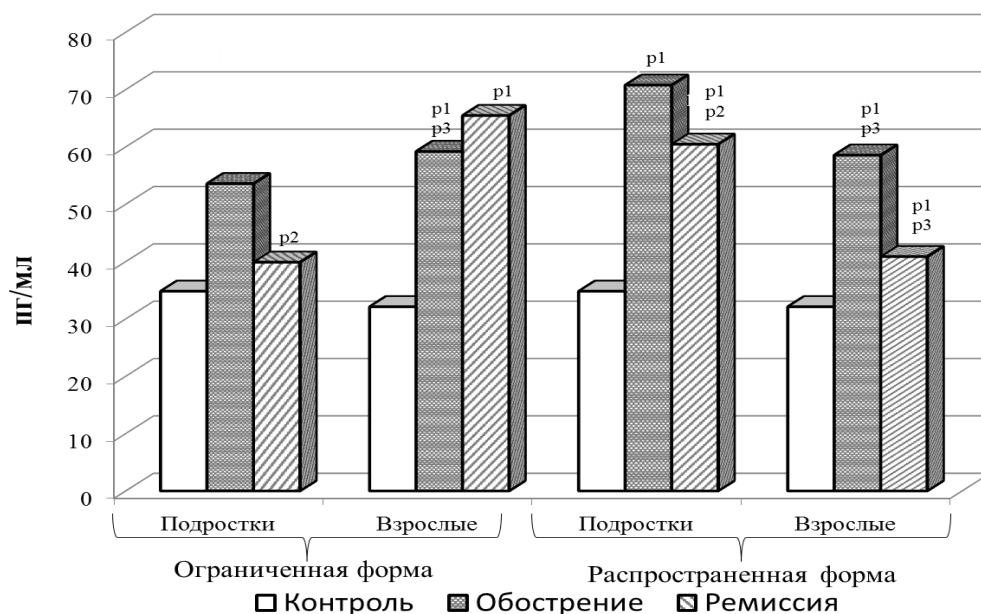


Рисунок 22 – Динамика аутоАТ к коллагену III типа в сыворотке крови при АтД

Концентрация аутоАТ к коллагену III типа в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», у подростков контрольной группы составляет 38,01 (31,47; 44,6) нг/мл, у взрослых – 44,66 (41,21; 48,11) нг/мл, что показано на рисунке 23.

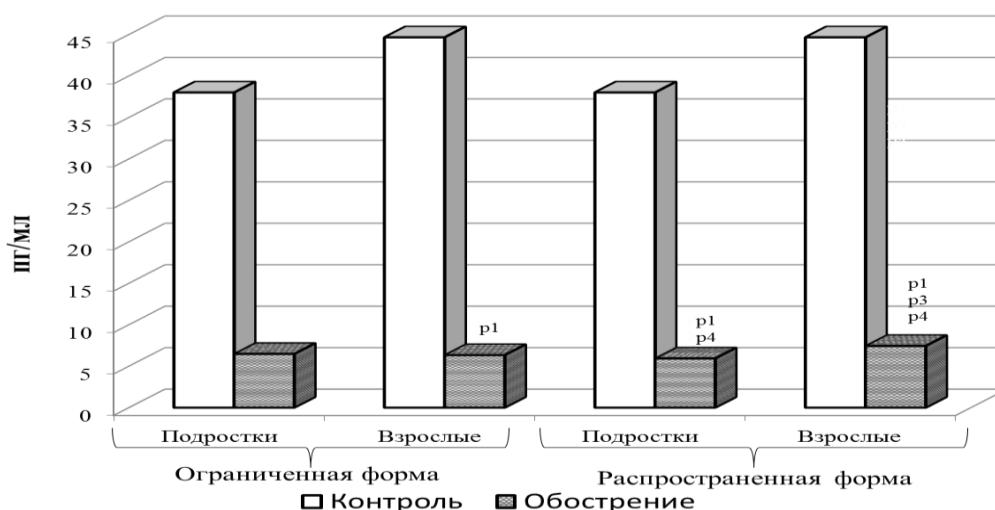


Рисунок 23 – Динамика аутоАТ к коллагену III типа в кожном экссудате при АтД

При ограниченном АтД у подростков уровень снижается в 5,8 раз ( $p_1 < 0,001$ ), у взрослых – в 7 раз ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_3 = 0,2$ ). При распространенном АтД у подростков количество аутоАТ в 6,4 раза ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_4 = 0,00084$ ) меньше контрольного значения, у взрослых – в 6 раз ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_3 = 0,0000001$ ;  $p_4 = 0,002$ ).



### **Динамика уровня TLR4\_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) при АтД**

После распознавания DAMPs с помощью TLRs активируется синтез цитокинов, рекрутирующих в очаг нейтрофилы и иммунокомпетентные клетки [Снарская Е.С., 2012].

В контрольной группе подростков уровень TLR4\_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) на моноцитах в крови составляет 31,51 (24,32; 37,07) %, у взрослых – 27,08 (13,27; 48,87) %. При обострении ограниченного АтД у подростков количество рецепторов равно 33,10 (18,92; 34,81) % ( $p_1=0,051$ ), у взрослых – в 2,5 раза ( $p_1 \leq 0,05$ ) больше контроля, в ремиссию их уровень у подростков составляет 43,11 (42,01; 44,20) % ( $p_1 \leq 0,001$ ), у взрослых – 48,65 (25,68; 58,82) % ( $p_1=0,062$ ). При обострении распространенного АтД уровень рецепторов у подростков составляет 59,64 (28,81; 68,76) % ( $p_1 \leq 0,05$ ;  $p_2 \leq 0,05$ ;  $p_3 \leq 0,001$ ), в ремиссию снижается в 1,5 раза ( $p_1 \leq 0,05$ ;  $p_2 \leq 0,05$ ), у взрослых при обострении равен 29,29 (16,91; 30,98) % ( $p_3 \leq 0,001$ ), в ремиссию больше в 1,8 раза ( $p_1 \leq 0,05$ ;  $p_2 \leq 0,001$ ).

### **Динамика уровня эндотелина-1 при АтД**

Эндотелин-1 синтезируют клетки кожи, гладкомышечные клетки сосудов и эндотелий, при этом его низкий уровень активирует вазодилатацию, высокие концентрации провоцируют вазоспазм [Nakahara T., 2018].

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, при обострении ограниченного АтД у подростков показатель равен 0,40 (0,33; 0,61) фмоль/мл ( $p_1=0,63$ ), в ремиссию больше на 15% ( $p_1=0,022$ ;  $p_2=0,59$ ) (Рисунок 24).

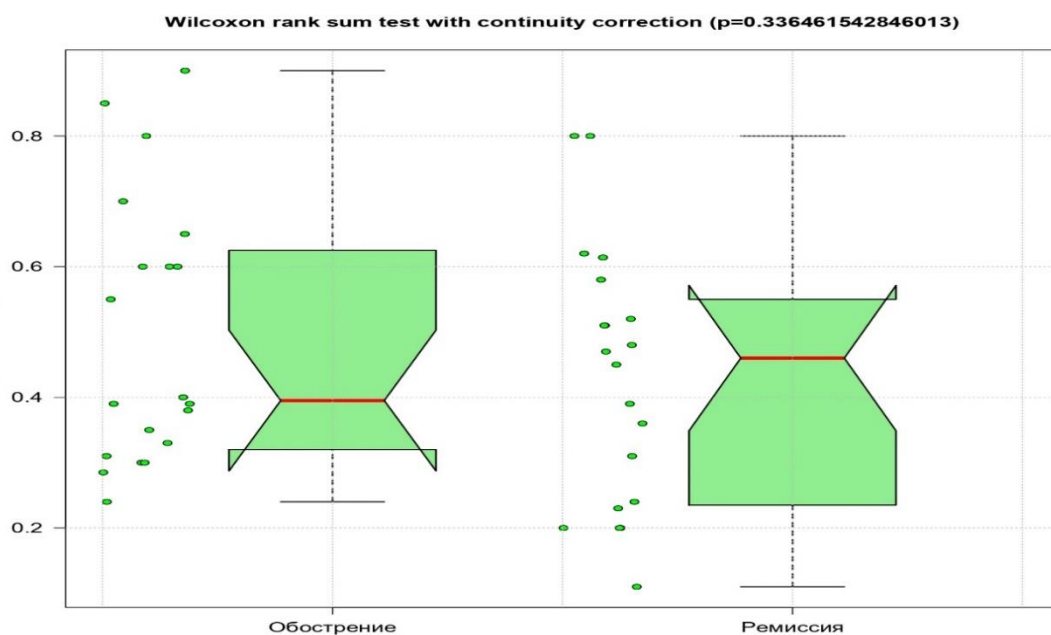


Рисунок 24 – Концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови (фмоль/мл) у подростков с ограниченной формой АтД

У взрослых с обострением ограниченного АтД уровень превышает данные контроля на 8,5% ( $p_1=0,08$ ), в ремиссию снижается до 0,36 (0,29; 0,46) фмоль/мл ( $p_1=0,73$ ;  $p_2=0,86$ ). При обострении распространенного АтД у подростков концентрация эндотелина-1 в 2,1 раза ( $p_1=0,95$ ;  $p_3=0,044$ ) превышает контрольный показатель, у взрослых – на 42% ( $p_1=0,47$ ;  $p_3=0,0017$ ), однако в ремиссию уровень уменьшается в 1,9 раза ( $p_1=0,074$ ;  $p_2=0,000438$ ;  $p_3=0,103$ ).

### **Экспрессия внеклеточных нейтрофильных ловушек в мазке-отпечатке *in situ* при АтД**

Экспрессия ВНЛ является итогом трансформации и реорганизации нейтрофила с последующим запуском апоптоза. Триггерными факторами для формирования ВНЛ могут служить микрофлора на поверхности кожи, DAMPs, аутоаАТ и ИК [Thiam H.R., 2020].

Количество нейтрофилов с недифференцированным ядром у подростков с распространенным АтД составляет 22,5 (20,5; 24,5) % ( $p_1=0,0000005$ ), с ограниченным – в 1,3 раза меньше. У взрослых с ограниченным АтД показатель равен 18 (15,5; 20) % ( $p_2=0,66$ ), с распространенным – увеличивается на 5,5%. Наибольшее количество ВНЛ определено при распространенном АтД: у

подростков – 12 (10; 15) % ( $p_1=0,000054$ ), у взрослых – 10 (7; 12) % ( $p_1=0,006$ ;  $p_2=0,01$ ).

### Фенотипы лимфоцитов в кожном эксудате при АтД

В кожном эксудате у всех пациентов с АтД выявлены Т-лимфоциты (CD3+CD19-), В-лимфоциты (CD3-CD19+), 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+), активированные Т-лимфоциты (CD3+CD19-HLA DR+). Однако в эксудате здоровых добровольцев, полученном методом «кожного окна», популяций лимфоцитов не выявлено.

Уровень цитотоксических Т-лимфоцитов у подростков с ограниченным АтД составляет 67,50 (42,50; 73,00) клеток/мкл, с распространенным процессом – на 11% меньше ( $p_1=0,9$ ), у взрослых – 48,00 (44,25; 60,50) клеток/мкл ( $p_2=0,05$ ) и 39,50 (29,50; 47,00) клеток/мкл ( $p_1=0,1$ ;  $p_2=0,001$ ) (Рисунок 25).

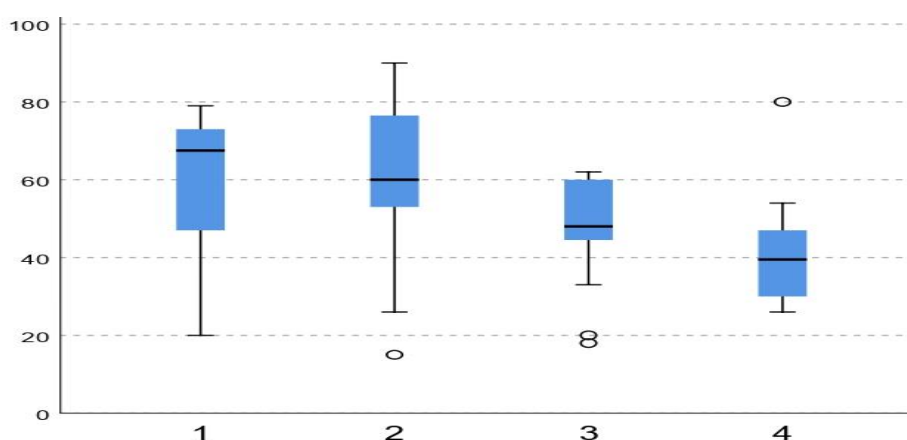


Рисунок 25 – Количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) (клетки/мкл) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Уровень Т-NK-киллеров у подростков с ограниченным АтД составляет 7,00 (5,25; 8,75) клеток/мкл, у взрослых – 18,00 (10,25; 20,75) клеток/мкл ( $p_2 \leq 0,0001$ ), при распространенном АтД у подростков увеличивается в 3,3 раза ( $p_1 \leq 0,0001$ ), у взрослых уменьшается в 1,7 раз ( $p_1=0,08$ ;  $p_2=0,006$ ) в соответствии с рисунком 26.

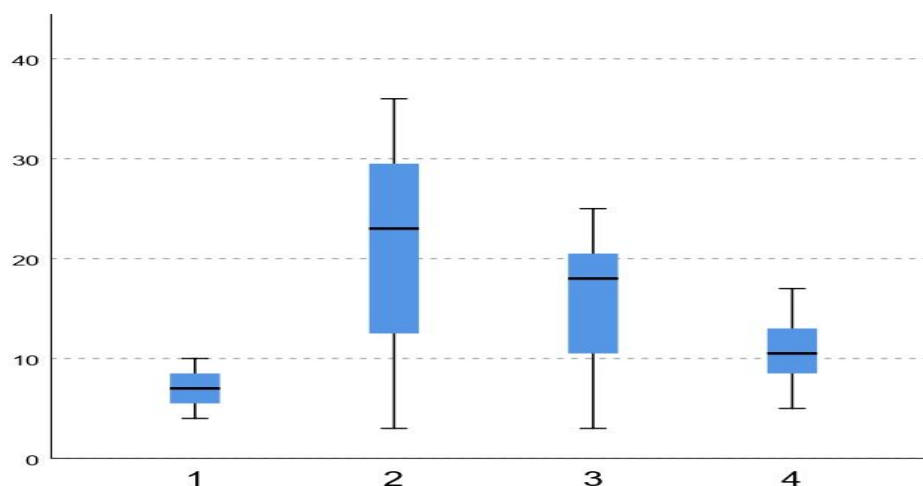


Рисунок 26 – Количество Т-НК-киллеров (CD3+CD16+CD56+) (клетки/мкл) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Количество естественных киллеров (НК) у подростков с ограниченным АтД составляет 38,50 (36,25; 41,00) клеток/мкл, с распространенным АтД больше на 27% ( $p_1 \leq 0,0001$ ), у взрослых – 50,50 (47,25; 54,00) клеток/мкл ( $p_2 \leq 0,0001$ ) и 51,00 (39,25; 60,25) клеток/мкл ( $p_1=0,9$ ;  $p_2=0,4$ ) (Рисунок 27).

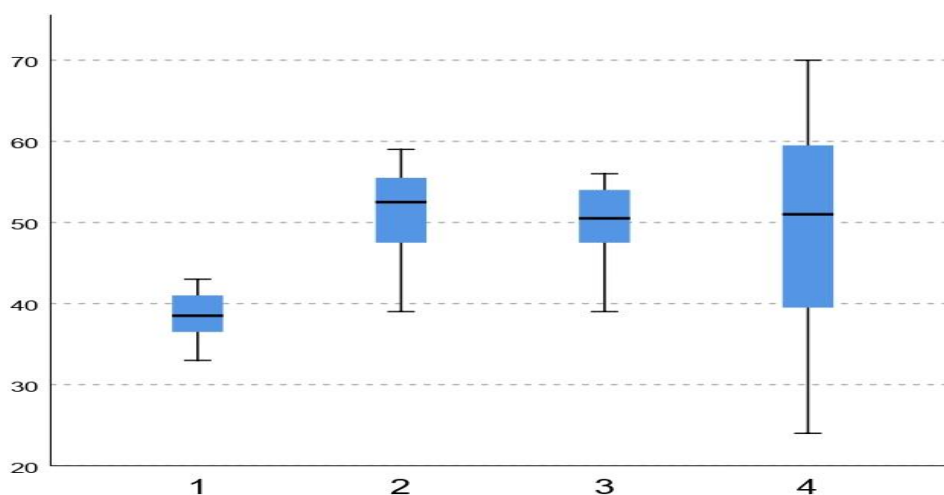


Рисунок 27 – Количество естественных киллеров (НК) (CD3+CD16+CD56+) (клетки/мкл) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Уровень NK-киллеров, позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+), у подростков с ограниченным АтД составляет 22,50 (18,25; 26,00) клеток/мкл, с распространенным – 38,00 (23,5; 42,75) клеток/мкл ( $p1 \leq 0,0001$ ), у взрослых – 29,50 (25,25; 33,75) клеток/мкл и 21,50 (15,25; 25,75) клеток/мкл ( $p1 \leq 0,0001$ ;  $p2 \leq 0,0001$ ), что представлено на рисунке 28.

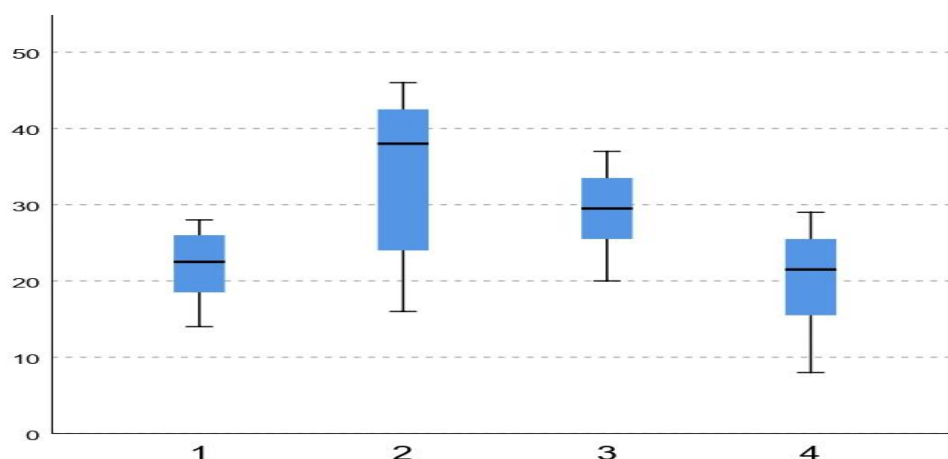


Рисунок 28 – Количество NK-киллеров позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+) (клетки/мкл) в кожном эксудате при АтД (1 – подростки с ограниченным АтД, 2 – подростки с распространенным АтД, 3 – взрослые с ограниченным АтД, 4 – взрослые с распространенным АтД)

Во всех исследуемых группах выявлены корреляционные связи между субпопуляциями лимфоцитов и уровнем аутоАТ класса IgG к эластину, коллагену I и III типов, концентрацией хемокинов, эндотелина-1, TLRs и ВНЛ.

### Математическая модель исследования

В ходе пошагового подбора переменных были выбраны показатели для построения многофакторной математической модели риска развития рецидива АтД (Таблица 2).

Таблица 2 – Прогностическое значение показателей математической модели

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]

Построена формула с расчетом прогностического коэффициента:  $K_{np} = 1 / (1 + e^{-(3,156 - 0,171 * TRL4 + 0,006 * ENA78)})$  и при значении  $K_{np} \geq 0,46$  прогнозируют высокий риск развития рецидива АтД. По данным ROC-анализа специфичность модели составляет 80,0%, чувствительность – 95,0%, диагностическая эффективность – 90,5%.

На основе полученных данных и корреляционных взаимоотношений изучаемых показателей сформирован механизм хронизации АтД, представленный на рисунке 29.



Рисунок 29 – Механизм хронизации АтД на основе собственных данных

В основе механизма развития АтД лежат генетические дефекты и условные факторы [Кубанов А.А., 2020]. Формируется сенсibilизация, запускается реактивный тип аллергических реакций и развивается вторичная альтерация с

повреждением волокон дермы и образованием аутоАТ класса IgG к эластину и коллагену I и III типов, обладающими сродством к NK-клеткам, при этом в очаге повреждения синтезируются IP-10, GRO $\alpha$ , ENA-78, MCP-1, усиливающие миграцию NK-клеток и синтез IFN $\gamma$ , пролонгируя течение АтД и формируя аутоиммунное звено патогенеза (Рисунок 30).

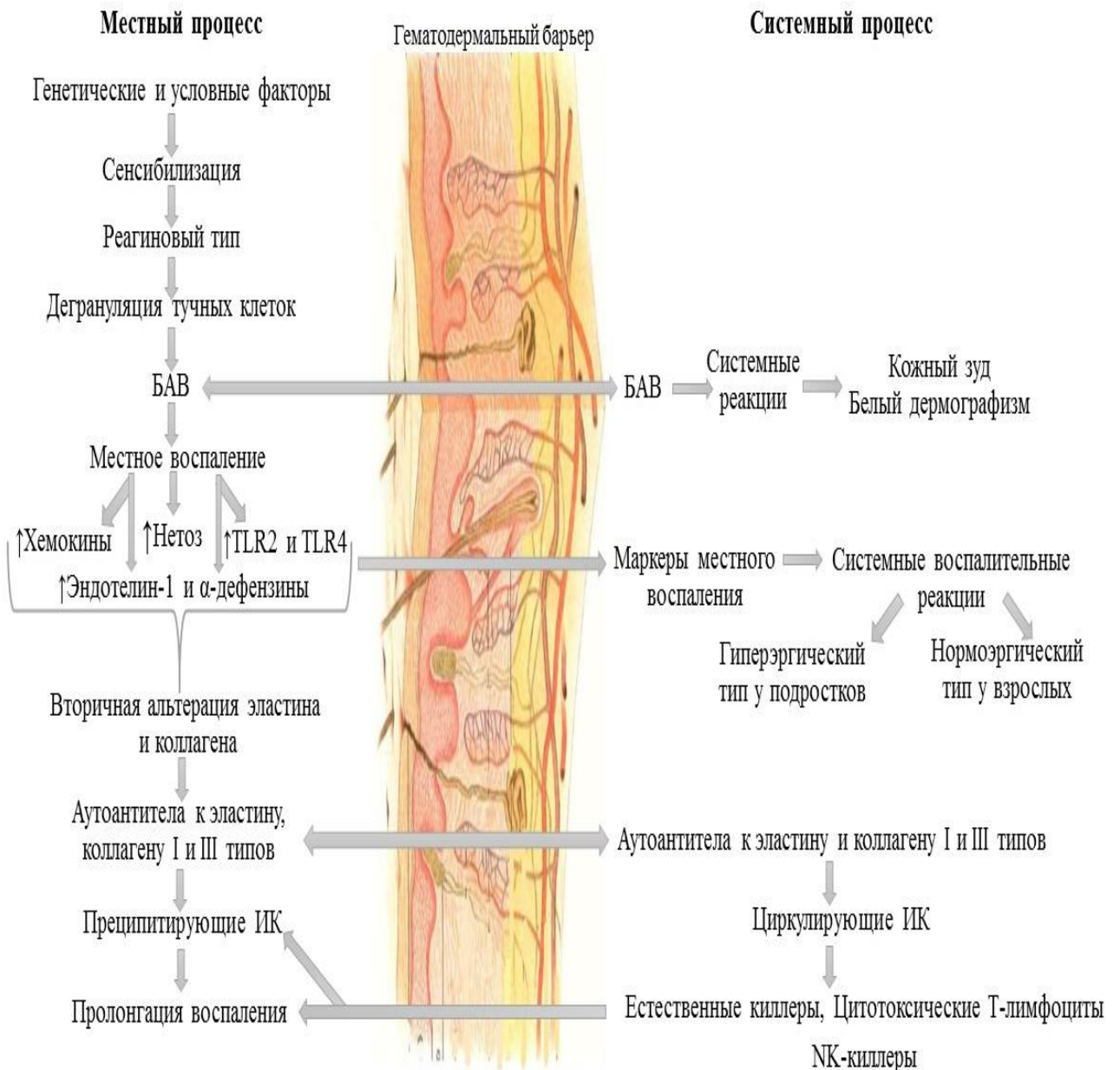


Рисунок 30 – Схема патогенеза АтД на основе собственных данных

Настоящее исследование представляет концепцию аутоиммунного звена патогенеза АтД и расширяет представления об аутореактивности кожи.

## ВЫВОДЫ

1. В сыворотке крови у подростков и взрослых с atopическим 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 atopического дерматита в сыворотке крови доминирует уровень хемокинов Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-1 $\alpha$ /CCL3, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, IP-10/CXCL10, а при ограниченном кожном процессе – ENA-78/CXCL5, GRO $\alpha$ /CXCL1, MIG/CXCL9. В сыворотке крови в ремиссию atopического 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 $\alpha$ /CCL3. При этом уровень хемокинов MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, GRO $\alpha$ /CXCL1 выше в кожном экссудате, чем в сыворотке крови. Хемокины MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, GRO $\alpha$ /CXCL1 определены в высоких концентрациях у подростков при ограниченном atopическом дерматите.

3. У подростков и взрослых с atopическим 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 atopическим 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  $\alpha$ -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-НК 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 ВЛЛ 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 исследования.** 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России**

1. Кибалина И.В. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе атопического 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).

2. Кибалина И.В. Динамика уровня хемокина IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим 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.

3. Кибалина И.В. Изменение сывороточной концентрации хемокина RANTES/CCL5 в зависимости от стадии течения атопического 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).

4. Кибалина И.В. Исследование концентрации аутоантител к эластину в сыворотке крови у пациентов с атопическим 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).

5. 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).

**Статьи, опубликованные в отечественных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus Q4)**

1. Динамика уровня аутоантител к коллагену I и III типов в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом 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.

2. Кибалина И.В. Динамика уровня хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим 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.

3. Патофизиологическая роль хемокина MIG/CXCL9 в развитии атопического 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.

4. Кибалина И.В. Фенотипы лимфоцитов в экссудате при atopическом дерматите / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова. – DOI 10.17816/KMJ2022-357 // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 3. – С. 357–363.

**Статьи, опубликованные в зарубежных научных изданиях, входящих в международные системы цитирования (Scopus Q2)**

1. 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.

2. Plasma a-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.

3. 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.

**Патенты на изобретения**

1. Патент № 2694223 Российская Федерация, МПК G01N 33/533 (2006.01). Способ прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при atopическом 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.

2. Патент № 2703546 Российская Федерация, МПК G01N 33/68 (2006.01). Способ прогнозирования риска развития atopического 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.

3. 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.

### **Прочие публикации**

1. Кибалина И.В. Роль бактериальной обсеменённости кожи в патогенезе атопического 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.

2. Кибалина И.В. Исследование внеклеточных нейтрофильных ловушек в мазке-отпечатке у пациентов с атопическим 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Уровень хемокина MIP-3a 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.

13. 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. – С. 81–85. – ISBN 978-5-905695-82-7.

14. 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.

15. 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.



16. Кибалина И.В. Некоторые показатели врожденного звена иммунной системы в патогенезе атопического 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.

### Список условных сокращений

АтД – атопический дерматит

АутоАТ – аутоантитела

ВНЛ – внеклеточные нейтрофильные ловушки

ИК – иммунные комплексы

ССЛ – хемокин

ССР – рецептор к хемокину

DAMPs – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями

ENA-78/CXCL5 – эпителиальный нейтрофил-активирующий белок-78

Eotaxin/CCL11 – эотаксин

IFN $\gamma$  – интерферон гамма

Ig – иммуноглобулины

IL – интерлейкин

IP-10/CXCL10 – пептид, индуцированный интерфероном- $\gamma$

GRO $\alpha$ /CXCL1 – онкоген  $\alpha$ , связанный с ростом

MIG/CXCL9 – монокин, индуцированный интерфероном- $\gamma$

MCP-1/CCL2 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1

RANTES/CCL5 – хемокин, регулируемый активацией, нормально экспрессируемый и секретируемый Т-клетками

SCORAD – полуколичественная шкала оценки степени тяжести АтД

TARC/CCL17 – тимусом и активацией регулируемый хемокин

TLRs – Толл-подобные рецепторы