

- тальной биологии и медицины. 2021. Т. 171. № 2. С. 136–149. [Darenskaya M. A., Kolesnikova L. I., Kolesnikov S. I. Oxidative stress: pathogenetic role in the development of diabetes mellitus and its complications, therapeutic approaches and corrections. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2021; 171 (2): 136–149. (In Russ.)]
30. Robertson R. P. Antioxidants for Early Treatment of Type 2 Diabetes in Rodents and Humans: Lost in Translation? *Diabetes*. 2024; 73 (5): 653–658. DOI: 10.2337/db23-0901.
 31. Bungau S. G., Vesa C. M., Bustea C. et al. Antioxidant and Hypoglycemic Potential of Essential Oils in Diabetes Mellitus and Its Complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (22): 16501. DOI: 10.3390/ijms242216501.
 32. Krawczyk M., Burzynska-Pedziwiatr I., Wozniak L. A., Bukowiecka-Matusiak M. Impact of Polyphenols on Inflammatory and Oxidative Stress Factors in Diabetes Mellitus: Nutritional Antioxidants and Their Application in Improving Antidiabetic Therapy. *Biomolecules*. 2023; 13 (9): 1402. DOI: 10.3390/biom13091402.
 33. Moon D. O. A comprehensive review of the effects of resveratrol on glucose metabolism: unveiling the molecular pathways and therapeutic potential in diabetes management. *Mol. Biol. Rep.* 2023; 50 (10): 8743–8755. DOI: 10.1007/s11033-023-08746-1.
 34. Arabshomali A., Bazzazzadehgan S., Mahdi F., Shariat-Madar Z. Potential Benefits of Antioxidant Phytochemicals in Type 2 Diabetes. *Molecules*. 2023; 28 (20): 7209. DOI: 10.3390/molecules28207209.
 35. Golmohamadi M., Hosseinpour-Niazi S., Hadaegh P., Mirmiran P., Azizi F., Hadaegh F. Association between dietary antioxidants intake and the risk of type 2 diabetes mellitus in a prospective cohort study: Tehran Lipid and Glucose Study. *Br. J. Nutr.* 2024; 131 (8): 1452–1460. DOI: 10.1017/S0007114523002854.
 36. Liu J., Pan S., Wang X. et al. Role of advanced glycation end products in diabetic vascular injury: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Eur. J. Med. Res.* 2023; 28 (1): 553. DOI: 10.1186/s40001-023-01431-w.
 37. Suzuki T., Yamamoto M. Molecular basis of the Keap1–Nrf2 system. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 88: 93–100. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.006.
 38. Zhang D., Li M. Puerarin prevents cataract development and progression in diabetic rats through Nrf2/HO-1 signaling. *Mol. Med. Rep.* 2019; 20: 1017–1024. DOI: 10.3892/mmr.2019.10320.
 39. Behl T., Kaur I., Sehgal A. et al. Unfolding Nrf2 in diabetes mellitus. *Mol. Biol. Rep.* 2021; 48 (1): 927–939. DOI: 10.1007/s11033-020-06081-3.
 40. Zhang Y., Wang M., Dong H. et al. Anti-hypoglycemic and hepatocyte-protective effects of hyperoside from *Zanthoxylum bungeanum* leaves in mice with high-carbohydrate/high-fat diet and alloxan-induced diabetes. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 41: 77–86. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3211.
 41. Polvani S., Tarocchi M., Galli A. PPAR γ and Oxidative Stress: Con(β) Catenating NRF2 and FOXO. *PPAR Res.* 2012; 2012: 641087. DOI: 10.1155/2012/641087.
 42. Cataldi S., Costa V., Ciccociola A., Aprile M. PPAR γ and Diabetes: Beyond the Genome and Towards Personalized Medicine. *Curr Diab Rep.* 2021; 21 (6): 18. DOI: 10.1007/s11892-021-01385-5.
 43. Albrahim T., Alonazi M. A. Lycopene corrects metabolic syndrome and liver injury induced by high fat diet in obese rats through antioxidant, anti-inflammatory, antifibrotic pathways. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 141: 111831. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111831.
 44. Chen H., Jiang Y., Yang Z. et al. Effects of *Chimonanthus nitens* Oliv. Leaf Extract on Glycolipid Metabolism and Antioxidant Capacity in Diabetic Model Mice. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 7648505. DOI: 10.1155/2017/7648505.
 45. Jiang W. L., Zhao K. C., Yuan W. et al. MicroRNA-31-5p Exacerbates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury via Inactivating Cab39/AMPK α Pathway. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 2020: 8822361. DOI: 10.1155/2020/8822361.
 46. Ju L., Wen X., Wang C. et al. Salidroside, a natural antioxidant, improves β -cell survival and function via activating AMPK pathway. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 1–12. DOI: 10.3389/fphar.2017.00749.
 47. Kitada M., Ogura Y., Monno I., Koya D. Sirtuins and Type 2 Diabetes: Role in Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 187. DOI: 10.3389/fendo.2019.00187.
 48. Rao Y., Yu H., Gao L. et al. Natural alkaloid bouchardatine ameliorates metabolic disorders in high-fat diet-fed mice by stimulating the sirtuin 1/liver kinase B-1/AMPK axis. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174: 2457–2470. DOI: 10.1111/bph.13855.
 49. Liao Z., Zhang J., Liu B. et al. Polysaccharide from Okra (*Abelmoschus esculentus*). *Molecules*. 2019; 24: 1906. DOI: 10.3390/molecules24101906.
 50. Torabi S., DiMarco N. M. Original Research: Polyphenols extracted from grape powder induce lipogenesis and glucose uptake during differentiation of murine preadipocytes. *Exp. Biol. Med.* 2016; 241: 1776–1785. DOI: 10.1177/1535370216645213.
 51. Sun H., Liu X., Long S. R. et al. Antidiabetic effects of pterostilbene through PI3K/Akt signal pathway in high fat diet and STZ-induced diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2019; 859: 172526. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172526.

УДК 616.5-002-053.2(075.8)

DOI 10.24412/2220-7880-2024-2-69-74

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

¹Сердинская И. Н., ¹Вахитов Х. М., ^{1,2}Агафонова Е. В., ³Зайнетдинова Г. М.

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49), e-mail: cas@kazangmu.ru

²ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Россия (420015, г. Казань, ул. Большая Красная, 67)

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия (420138, г. Казань, Оренбургский тракт, 140)

Атопический дерматит (АтД) представляет серьезную медицинскую проблему в связи с широкой распространенностью в различных возрастных группах, сложностью диагностики и лечения. Среди детей заболеваемость АтД находится в пределах 700, а распространенность – превышает 1500 случаев на 100 000 детского населения. Важными аспектами в лечении и профилактике АтД являются своевременная диагностика и поиск факторов риска развития тяжелых форм заболевания. В связи с этим необходимо акцентировать внимание на первичной профилактике данного заболевания. В представленном литературном обзоре обобщены современные представления о патогенезе атопического дерматита и ведущих факторах риска его развития. Приведены данные об эпидемиологии данного заболевания и его особенностях в детском возрасте. Подробнее авторы остановились на участии в развитии АтД различных гуморальных и клеточных механизмов, среди них особый акцент сделан на системе цитокиновой регуляции воспаления. Описано взаимодействие про- и противовоспалительных интерлейкинов, потенцирующих или ингибирующих воспалительный ответ при данной патологии. Отдельно представлены данные о роли интерферона-гамма в течении патогенетических реакций при воспалительных заболеваниях кожи. Представлены сведения о возможностях использования определения уровня цитокинов в качестве предикторов развития атопического дерматита в детском возрасте.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, интерлейкины, интерфероны.

PREDICTORS OF ATOPIC DERMATITIS IN YOUNGER CHILDREN

¹Serdinskaya I. N., ¹Vakhitov Kh. M., ^{1,2}Agafonova E. V., ³Zaynetdinova G. M.

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia, (420012, Kazan, Butlerov St., 49), e-mail: cas@kazangmu.ru

²Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Kazan, Russia (420015, Kazan, Bolshaya Krasnaya St., 67)

³Children's Republican Clinical Hospital Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia (420138, Kazan, Orenburg Tract, 140)

Atopic dermatitis (AtD) is a serious clinical problem due to its widespread prevalence in various age groups, complexity of diagnosis and treatment. In children, the incidence of AtD ranges about 700 cases, and the prevalence exceeds 1,500 cases per 100,000 children. An important aspect in treatment and prevention of AtD is timely diagnosis and determining risk factors for severe forms of the disease. In this regard, it is necessary to focus on the primary prevention of this disease. The presented literature review summarizes modern ideas about the pathogenesis of atopic dermatitis and the leading risk factors. The data on the epidemiology of this disease and its features in childhood are presented. More detail was given to the role of various humoral and cellular mechanisms in developing At D. A special emphasis is placed on the system of cytokine regulation of inflammation. The interaction of pro- and anti-inflammatory interleukins potentiating or inhibiting the inflammatory response in this pathology is described. Data on the role of interferon gamma in the course of pathogenetic reactions in inflammatory skin diseases are presented separately. Information on the possibilities of using cytokine level determination as predictors of the development of atopic dermatitis in childhood is presented.

Keywords: atopic dermatitis, children, interleukins, interferons.

Согласно современным представлениям, атопический дерматит (АтД) определяется как хроническое, рецидивирующее, мультифакториальное, воспалительное заболевание кожи аллергической природы [1–3]. Как правило, АтД дебютирует в раннем детском возрасте, при этом рецидивы заболевания могут отмечаться в различные периоды жизни [4]. В возникновении АтД играют роль различные предрасполагающие экзогенные и эндогенные факторы: стресс, наследственная отягощенность, пищевая и ингаляционная сенсibilизация, нерациональное питание матери, избыточное применение лекарственных средств и токсикозы во время беременности, наличие хронических очагов инфекции, раннее искусственное вскармливание ребенка и т.д. [4–8].

Одним из ведущих факторов развития АтД признается наследственная предрасположенность, которая является одним из факторов развития таких аллергических заболеваний, как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, а также рецидивирующие кожные инфекции [6].

Большое влияние на прогрессирование и тяжесть течения АтД оказывают также неблагоприятные факторы окружающей среды, смена климата, контакт с цветущими

растениями в период новорожденности, курение родителей, жизнь в городских условиях, превышение нормальных величин уровня Ig E, положительные прик-тесты у родителей, нарушение кожного барьера и другие [1, 6].

АтД является широко распространенным, социально значимым заболеванием, которое встречается во всех, без исключения, регионах мира [1, 2, 9]. Важно отметить, что в развитых странах его распространенность выше, чем в странах с низким уровнем жизни: у детей показатель заболеваемости, по данным различных авторов, колеблется в пределах от 1 до 20%, а у взрослых – от 8 до 20%. На настоящее время отмечается неблагоприятная тенденция к росту распространенности АтД во всех регионах мира, и в том числе в Российской Федерации [1, 10–12].

У 60% детей первые признаки АтД развиваются уже на первом году жизни, при этом важно отметить, что в 80% случаях диагноз АтД выставляется до 5 лет [12].

По сведениям отечественных источников, в Российской Федерации в 2018 году частота верификации АтД составила более 188 случаев на 100 000 жителей,

при этом распространенность превысила 426 случаев на 100 000 населения. В детской популяции (0–14 лет) число подтвержденных АтД случаев составило более 774, а распространенность – 1589 случаев на 100 000 детей. В старшие возрастные периоды (15–17 лет) заболеваемость АтД сокращается с 1,6% до 1,1%, составив в среднем более 374 случаев на 100 000 детей [1, 10]. Таким образом, прослеживается отчетливая обратная зависимость распространенности АтД от возраста.

Важными аспектами в лечении и профилактике АтД являются своевременная диагностика и поиск факторов риска развития тяжелых форм заболевания. В связи с этим необходимо акцентировать внимание на первичной профилактике данной патологии.

В раннем детском возрасте важным является сохранение грудного вскармливания как важного фактора первичной профилактики пищевой аллергии [1, 7].

Рядом авторов в качестве пускового развития механизма АтД рассматриваются дисбиоз кожи и нарушение ее барьерных свойств [6]. Это может привести в дальнейшем к формированию Th2 системного ответа, что, в свою очередь, ведет к развитию гиперреактивности верхних дыхательных путей и бронхов [9].

В некоторых работах обсуждается связь развития АтД с нарушениями различных гуморальных и клеточных механизмов гомеостаза. Среди них важное значение придается системе цитокиновой регуляции про- и противовоспалительного ответа. С учетом того, что один и тот же процесс могут поддерживать или ингибировать различные цитокины, важным представляется изучение их синергического влияния на инициацию или развитие различных полиэтиологических заболеваний, и в том числе АтД. По современным представлениям, в иммунопатогенезе данного заболевания участвуют Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Т-регуляторные клетки и секретируемые ими цитокины [7, 9, 13]. Среди них особо выделяют интерлейкин-4 (ИЛ-4) – противовоспалительный цитокин, стимулирующий и регулирующий пролиферацию, дифференцировку активированных Т- и В-клеток, способствующий развитию Т-хелперов II типа (Th2) [14, 15]. Дальнейшее течение патологического процесса протекает с активацией лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования, которое интегрально отображает изменения в системах гемостаза и иммунитета, а также позволяет прогнозировать течение АтД, что может отразиться на продолжительности и интенсивности воспалительного ответа [13, 14, 16].

ИЛ-4 стимулирует рост В-лимфоцитов, моноцитов, Т-лимфоцитов, размножение тучных и NK-клеток, а также увеличивает продукцию IgG1 и IgG3. Доказано, что ИЛ-4 активно участвует в инициации противовоспалительных реакций, в том числе и при аллергических заболеваниях, при этом обладает регулирующими интерфероподобными эффектами [17].

По данным других авторов, в период кожного воспаления ИЛ-4 способствует активации аллергических воспалительных реакций эпидермальной локализации, клинически проявляющихся в дальнейшем в развитии эпидермального отека, зуда и, во многих случаях, бактериального поражения [18, 19, 20]. В ряде работ отмечено, что ИЛ-4 подавляет активность генов, ответственных за целостность кожного барьера [19, 21]. Показано, что ИЛ-4 регулирует процессы управления развития и роста сосудов кожи [22]. Установлено, что увеличение частоты случаев АтД в детском возрасте связано с полиморфизмом генов ИЛ-4 [23]. Способность ИЛ-4 ингибировать

выработку белковых и липидных субстратов десмосом может приводить в дальнейшем к развитию нарушений структуры рогового слоя кожи [24]. Данный цитокин также тормозит выработку белковых субстратов, препятствующих бактериальному поражению кожи, а также способствует трансэпидермальной потере воды [25, 26]. Косвенное подтверждение значимой роли ИЛ-4 в развитии кожного аллергического воспаления доказано высокой клинической эффективностью в терапии данной патологии анти-ИЛ-4 моноклональными антителами [26, 27, 28].

Большое значение в патогенезе развития аллергических реакций принадлежит интерлейкину 10 (ИЛ-10), который также является противовоспалительным цитокином. Доказано, что ИЛ-10 синтезируется в основном моноцитами, Т-лимфоцитами. Его эффекты приводят к снижению пролиферативной активности лимфоцитов различных классов, влияют на функцию комплекса гистосовместимости и активности тучных клеток, т.е. на процессы, определяющие характер течения аллергических реакций [29].

В научных работах последних лет изучается вопрос об участии интерлейкина 17 (ИЛ-17) в развитии иммунопатологического процесса при АтД [13, 30, 31]. ИЛ-17 сигнализирует иммунокомпетентным клеткам о начале движения в участки кожи, подверженные аллергическому воспалению [32]. В эксперименте показано, что изменение работы рецепторов данного цитокина у мышей способствует тяжелому течению АтД [33]. Рядом авторов показано, что ИЛ-17 тормозит выработку структурных соединений, обеспечивающих целостность слоев клеток [34, 35]. Понижения активности ИЛ-17 при АтД способствуют нарушению выработки защитных белков кожи, что в дальнейшем приводит к рецидивирующим инфекционным поражениям [36]. К настоящему времени целый ряд вопросов участия ИЛ-17 в инициации и развитии АтД остается дискуссионным [37].

Большое количество работ посвящено изучению роли интерферонов (ИФН) в инициации и патогенезе развития аллергических реакций. Одним из активных объектов изучения среди интерферонов является ИФН гамма (ИФН-γ), который способствует сохранению защитной функции кожи, помогая созреванию и усилению функции отдельных ее компонентов, а также повышению иммунологической защиты [31, 38–40].

Рядом авторов отмечено также, что ИФН-γ способен ухудшать течение АтД, взаимодействуя с фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α) и усиливая апоптоз клеток кожи [41, 42].

По современным представлениям, ИФН-γ является важным звеном клеточного ответа в реакции гиперчувствительности замедленного типа. Продукция ИФН-γ Т-лимфоцитами запускается во взаимодействии собственными молекулами гистосовместимости и другими типичными ингибиторами и стимуляторами из группы цитокинов (ИЛ-2 и ИЛ-10). Выработка ИФН-γ при различных реакциях во многом зависит от субпопуляций Th1 или Th2 [43].

ИФН-γ способен активировать цитотоксические Т-лимфоциты, при этом процесс контролируется уровнем экспрессии специфических рецепторов. В связи с этим можно считать ИФН-γ важным звеном клеточных иммунных реакций против различных патогенов [38, 44, 45].

Биологические эффекты ИФН, как и остальных цитокинов, проявляются в высокой степени только пос-

ле реакций с необходимыми рецепторами. Данный факт подтверждается резким повышением уровней интерферонов в первые часы развития вирусных инфекций. Высокая активность интерферонов способна нарушать механизмы воспроизводства белковых компонентов структур вируса [29, 46]. В настоящее время подтвержден и антипролиферативный эффект ИФН. Большой клинический интерес вызвало открытие способности ИФН «нормализовать» фенотип опухолевых клеток. При этом отмечено, что большие концентрации ИФН подавляют дифференцировку клеток, а низкие могут ее усилить. Выявленные реакции, по мнению различных авторов, а также способность модулировать иммунный ответ дают возможность интерферонам оказывать влияние и на развитие аллергических реакций.

В работах отечественных и зарубежных исследователей активно обсуждается влияние интерферонов на процессы апоптоза. Имеются данные о способности ИФН-у к торможению процессов апоптоза [29]. Авторами показано, что апоптозиндуцирующее действие ИФН-у проявлялось только при наличии в крови его небольших концентраций. Высокие концентрации интерферона способны вызывать некротическую гибель опухолевой клетки.

Не исключено, что влияние ИФН на сосуды может происходить и в процессе развития кожных аллергических реакций [29].

В настоящем обзоре изложены данные об участии ряда цитокинов в развитии иммунопатологического процесса при АтД. Выявление особенностей патогенеза заболевания на основании оценки цитокинового профиля и установление маркеров тяжести течения являются крайне актуальным направлением клинической аллергологии и иммунологии для определения не только прогноза заболевания, но и терапевтических мишеней в будущем [13].

Большой интерес в настоящее время вызывает изучение отдельных подклассов цитокинов, которые играют важную роль в прогрессировании или инициации кожного аллергического процесса. Оказалось, что функцию кожного барьера нарушает цитокин – тимусный стромальный лимфопоэтин (ТСЛП), продуцируемый кератиноцитами, фибробластами, различными типами стромальными, стромоподобными и эпителиальными клетками. Он способствует развитию ТН2-лимфоцитов, что приводит к повреждению кожного покрова при АтД. В настоящее время известно, что белок ТСЛП образуется преимущественно в тельцах Гассала, относится к семейству цитокинов [16]. Вырабатываясь на коже, ТСЛП вызывает появление зуда, при этом клетки иммунной системы, имеющие к этому цитокину рецепторы, начинают вырабатывать вещества, активирующие воспаление и появление типичных для АтД красных, зудящих пятен. В настоящий момент известно, что чувствительные кожные нейроны имеют рецепторы для ТСЛП, это, в свою очередь, может опосредовать нейрогуморальные механизмы развития заболевания [16].

В последние годы разработана тактика ведения детей с АтД, которая включает применение этиопатогенетических и симптоматических средств. Согласно современным клиническим рекомендациям, большое значение придается использованию эмолентов кожи, благодаря которым происходит увлажнение кожи и восстановление ее барьерной функции, что уменьшает процесс воспаления и выраженность АтД. Важно отметить, что ежедневное применение эмолентов у новорожденных с высоким риском развития АтД в течение первого

года жизни уменьшает риск возникновения заболевания в среднем на 30–40% [12, 47, 48]. Таким образом, воздействуя на патогенетические механизмы кожного воспалительного процесса, можно предотвратить его хронизацию. Важным представляется способность эмолентов восстанавливать микробиом кожи, при этом способствуя росту сапрофитной микрофлоры и уменьшению колонизации *S. aureus* на кожных покровах [48]. Эмоленты также эффективны и при наследственных мутациях филлагрина, когда отмечается выраженный кероз кожи [49].

Высокую эффективность в качестве противовоспалительной терапии АтД проявили топические и системные стероиды, что также подтверждает доминирование воспалительных процессов в патогенезе данного заболевания [12].

Заключение

Таким образом, исследование различных факторов риска развития АтД является актуальным и даст возможность в дальнейшем оказывать влияние на развитие патологического состояния и его прогноз [50]. Это, в свою очередь, позволит оптимизировать лечение пациентов с АтД и, возможно, разработать эффективные профилактические схемы. В качестве объектов научных исследований, на наш взгляд, рационально выбрать хорошо изученные цитокины, активирующие или ингибирующие процессы воспаления, например, такие как ИЛ-1, 4, 8, 10 и ИФН-у. Данная комбинация, по нашему мнению, является оптимальной для характеристики воспалительного процесса при АтД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. 2023. URL: [project_AtD.pdf\(raaci.ru\)](https://project_AtD.pdf(raaci.ru)) [Atopicheskii dermatit. Clinical recommendations. 2023. (In Russ.) Доступно по: URL: [project_AtD.pdf\(raaci.ru\)](https://project_AtD.pdf(raaci.ru))] Ссылка активна на 10.02.2023.
2. Hu C., Nijsten T., van Meel E. R. et al. Eczema phenotypes and risk of allergic and respiratory conditions in school age children. *Clin. Transl. Allergy*. 2020; 10: 7. Published 2020 Feb 19. DOI: 10.1186/s13601-020-0310-7.
3. Williams H. C. Epidemiology of human atopic dermatitis – seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance. *Vet. Dermatol*. 2013; 24 (1): 3–9.e92. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2012.01079.x.
4. Ганиева Л. Ф., Файзуллина Р. М., Ревякина В. А., Викторов В. В. Атопический дерматит у детей // Медицинский вестник Башкортостана. 2021. № 1. С. 124–127. [Ganieva L. F., Fayzullina R. M., Revyakina V. A., Viktorov V. V. Atopic dermatitis in children. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2021; 1: 124–127. (In Russ.)]
5. Петренко Т. С., Ретюнский К. Ю., Филиппова А. С., Кузина О. Е., Люберцева А. А. Психоневрологические расстройства у детей с атопическим дерматитом // Практическая Медицина. 2019. Т. 17. № 3. С. 109–113. [Petrenko T. S., Retyunsky K. Yu., Filippova A. S., Kuzina O. E., Lyubertseva A. A. Psychoneurological disorders in children with atopic

- dermatitis. *Practical Medicine*. 2019; 17 (3): 109–113. (In Russ.)]
6. Орлова Е. А., Кандрашкина Ю. А., Костина Е. М. Роль филларгина в развитии atopического дерматита // Практическая аллергология. 2021. № 2. С. 96–100. [Orlova E. A., Kandrashkina Yu. A., Kostina E. M. The role of phyllargin in the development of atopic dermatitis. *Practical allergology*. 2021; 2: 96–100. (In Russ.)]
 7. Смолкина О. Ю., Дворянкова Е. В., Невозинская З. А., Корсунская И. М. Взаимосвязь atopического дерматита и пищевой аллергии // Педиатрия. Consilium Medicum. 2020. № 3. С. 43–46. [Smolkina O. Yu., Dvoryankova E. V., Nevozinskaya Z. A., Korsunskaya I. M. Interrelation of atopic dermatitis and food allergy. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020 (3): 43–46. (In Russ.)]
 8. Житниковская А. Л., Лепешкова Т. С. Особенности сенсibilизации детей с atopическим дерматитом // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022. № 1 (68). С. 34–35. [Zhitnikovskaya A. L., Lepeshkova T. S. Features of sensitization of children with atopic dermatitis. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2022; 1 (68): 34–35. (In Russ.)] DOI: 10.53529/2500-1175-2022-1-34-35
 9. Дворянкова Е. В., Дениева И. М., Шевченко Г. А. Инфекционные осложнения atopического дерматита // Медицинский Совет. 2022. № 3. С. 18–24. [Dvoryankova E. V., Denieva I. M., Shevchenko G. A. Infectious complications of atopic dermatitis. *Meditsinskii sovet*. 2022; 3: 18–24. (In Russ.)]
 10. Смелов П. А., Никитина С. Ю., Агеева Л. И. Здравоохранение в России 2021. Статистический сборник. Росстат. М., 2021. [Smelov P. A., Nikitina S. Yu., Ageeva L. I. *Zdravookhranenie v Rossii*. 2021. Statisticheskii sbornik. Rosstat. Moscow, 2021. (In Russ.)]
 11. Круглова Л. С., Грязева Н. В. Путь пациента к atopическому дерматиту: исследование приверженности пациентов к терапии // Медицинский совет. 2020. № 12. С. 46–53. [Kruglova L. S., Gryazeva N. V. The patient's path to atopic dermatitis: a study of patients' adherence to therapy. *Meditsinskii sovet*. 2020; 12: 46–53. (In Russ.)]
 12. Хоффман Р. Дж., Ванг В. Дж. Консультант за 5 минут. Неотложная педиатрия. Доказательная медицина: справочник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. [Hoffman R. J., Wang V. J. *Konsul'tant za 5 minut. Neotlozhnaya pediatriya. Dokazatel'naya pediatriya: Handbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.)]
 13. Варламов Е. Е., Пампура А. Н., Сухорук В. С. Значение цитокинов в патогенезе atopического дерматита // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. № 1. С. 28–33. [Varlamov E. E., Pampura A. N., Sukhorukov V. S. The significance of cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 1: 28–33. (In Russ.)]
 14. Жигалкина П. В., Кудрявцева А. В., Нескородова К. А. Определение уровня экспрессии антимикробных пептидов у пациентов с atopическим дерматитом. Научный форум: Инновационная наука: сб. ст. по материалам II междунар. науч.-практ. конф. № 1 (2). М.: Изд. МЦНО, 2017. С. 5–9. [Zhigalkina P. V., Kudryavtseva A. V., Neskorodova K. A. Opredelenie urovnya ekspressii antimikrobnkh peptidov u patsientov s atopicheskim dermatitom. Nauchnyi forum: Innovatsionnaya nauka. Conference proceedings. Moscow, 2017. (In Russ.)]
 15. Балаболкин И. И., Булгакова В. А., Елисеева Т. И. Иммунопатогенез и современные возможности терапии atopического дерматита у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2017. № 2. С. 12–22. [Balabolkin I. I., Bulgakova V. A., Eliseeva T. I. Immunopathogenesis and modern possibilities of therapy of atopic dermatitis in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2017; 2: 12–22. (In Russ.)]
 16. Петрищева И. В., Крой И. В. Современные теории патогенеза atopического дерматита // Забайкальский медицинский вестник. 2014. № 4. С. 169–177. [Petrishcheva I. V., Kroy I. V. Modern theories of pathogenesis of atopic dermatitis. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2014; 4: 169–177. (In Russ.)]
 17. Емельянов А. С., Чупрова Г. А., Емельянова А. Н., Витковский Ю. А. Полиморфизм промотора гена IL-4 (C589T) и его влияние на показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и содержание интерлейкина 4 в крови пациентов при гриппе А(Н3N2) // Забайкальский медицинский вестник. 2022. № 4. С. 42–49. [Emel'yanov A. S., Chuprova G. A., Emel'yanova A. N., Vitkovsky Yu. A. Polymorphism of the IL-4 (C589T) gene promoter and its effect on the lymphocytic-tromocytic adhesion index and the content of interleukin 4 in the blood of patients with influenza A(H3N2). *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2022; 4: 42–49. (In Russ.)]
 18. Matsunaga M. C., Yamauchi P. S. IL-4 and IL-13 Inhibition in Atopic Dermatitis. *J. Drugs Dermatol*. 2016; 8 (15): 925–929.
 19. Kamsteeg M., Bergers M., de Boer R., Zeeuwen P. L. J. M., Hato S. V., Schalkwijk J., Tjabringa G. S. Type 2 helper T-cell cytokines induce morphologic and molecular characteristics of atopic dermatitis in human skin equivalent. *Am. J. Pathol*. 2011; 178 (5): 2091–2099.
 20. Прилуцкий А. С., Ткаченко К. Е. Уровни интерлейкина-5 в зависимости от степени тяжести atopического дерматита // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2019. Т. 56, № 1. С. 19–27. [Prilutskiy A. S., Tkachenko K. E. Levels of interleukin-5 depending on the severity of atopic dermatitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2019; 56 (1): 19–27. (In Russ.)]
 21. Bao L., Mohan J. B., Alexander A. Molecular mechanism for IL-4 suppression of loricrin transcription in epidermal keratinocytes: implication for atopic dermatitis pathogenesis. *Innate Immun*. 2017; 23 (8): 641–647.
 22. Bao L., Shi V. Y., Chan L. S. IL-4 up-regulates epidermal chemotactic, angiogenic, and pro-inflammatory genes and down-regulates antimicrobial genes in vivo and in vitro: relevant in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Cytokine*. 2013; 61 (2): 419–425.
 23. Shang H., Cao X. L., Wan Y. J. IL-4 Gene Polymorphism May Contribute to an Increased Risk of Atopic Dermatitis in Children / DOI: 10.1155/2016/1021942. Dis Markers. 2016. [Electronic text]. URL: IL-4 Gene Polymorphism May Contribute to an Increased Risk of Atopic Dermatitis in Children (hindawi.com) (date viewed: 01.06.2023)
 24. Totsuka A., Omori-Miyake M., Kawashima M. 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. *Eur. J. Dermatol*. 2017; 27 (3): 247–253.

25. Morizane S., Yamasaki K., Kajita A. TH2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (1): 259–261.
26. Yamasaki K., Gallo R.L. Antimicrobial peptides in human skin disease. *Eur. J. Dermatol.* 2008; 18 (1): 11–21.
27. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов // Цитокины и воспаление. 2002. № 1 (1). С. 5–8. [Kozlov V.A. Some aspects of the cytokine problem. *Cytokines and Inflammation*. 2002; 1 (1): 5–8. (In Russ.)]
28. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. – «Медицина», 2004. [Sorokina M.N., Skripchenko N.V. Virusnye entsefality i meningity u detei: Rukovodstvo dlya vrachei. – Medicine; 2004. (In Russ.)]
29. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // Практическая онкология. 2007. № 4. С. 211–218. [Teletaeva G.M., Cytokines and antitumor immunity. *Practical Oncology*. 2007; 4: 211–218. (In Russ.)]
30. Qu N., Xu M., Mizoguchi I. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases. [Electronic text]. *Clin. Dev. Immunol.* 2013, 1–13. URL: 10.1155/2013/968549 (date viewed: 02.06.2023) DOI: 10.1155/2013/968549.
31. Tan Q., Yang H., Liu E.M., Wang H. Establishing a Role for Interleukin-17 in Atopic Dermatitis-Related Skin Inflammation. *J. Cutan Med. Surg.* 2017; 21 (4): 308–315.
32. Floudas A., Saunders S.P., Moran T., Schwartz C. IL-17 Receptor A Maintains and Protects the Skin Barrier To Prevent Allergic Skin Inflammation. *J. Immunol.* 2017; 199 (2): 706–717.
33. Gutowska-Owsiak D., Schaupp A.L., Salimi M. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp. Dermatol.* 2012; 21 (2): 104–110.
34. Yuki T., Tobiishi M., Kusaka-Kikushima A. Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17 / [Electronic text]. *PLoS One*. 2016; 11 (9): 1–14. URL: 10.1371/journal.pone.0161759 (date viewed 01.02.23) DOI: 10.1371/journal.pone.0161759.
35. Nakajima S., Kitoh A., Egawa G. et al. IL-17A as an inducer for Th2 immune responses in murine atopic dermatitis models. *J. Invest. Dermatol.* 2014. [Electronic text] URL: jidonline.org. (date viewed 12.09.2022) DOI: 10.1038/jid.2014.51
36. Bogiatzi S.I., Guillot-Delost M., Cappuccio A. Multiple-checkpoint inhibition of thymic stromal lymphopoietin-induced TH2 response by TH17-related cytokines [Electronic text]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. URL: jacionline.org. (date viewed 11.03.2023) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.038>.
37. Han S.C., Kang G.J., Ko Y.J. Fermented fish oil suppresses T helper 1/2 cell response in a mouse model of atopic dermatitis via generation of CD41CD251Foxp31T cells. *BMC Immunol.* 2012; 13 (44): 1471–2172.
38. Nakayamada S., Kanno Y., Takahashi H. Th1 cell differentiation is marked by a Tfh cell-like transition. *Early Immunology*. 2011; 35 (6): 919–931.
39. Sawada E., Yoshida N., Sugiura A., Imokawa G. 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. *J. Dermatol.* 2012; 68 (1): 25–35.
40. Brar K., Leung D.Y. Recent considerations in the use of recombinant interferon gamma for biological therapy of atopic dermatitis. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2016; 16 (4): 507–514.
41. Johnson-Huang L.M., Suarez-Farinas M., Pierson K.C. A single intradermal injection of IFN-gamma induces an inflammatory state in both nonlesional psoriatic and healthy skin. *J. Invest Dermatol.* 2012; 132 (4): 1177–1187.
42. Di Bari F. Atopic dermatitis and alpha-chemokines. *Clin Ter.* 2015; 166 (3): 182–187.
43. Бацкалевич Н.А., Веревищikov В.К., Лагерева Ю.Г. Оценка иммунитета и иммуотропной терапии энтеровирусных менингитов // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7, № 3. С. 20–24. [Batskalevich N.A., Verevshchikov V.K., Lagereva Yu.G. Assessment of immunity and immunotropic therapy of enterovirus meningitis. *Infectious Diseases*. 2009; 7 (3): 20–24. (In Russ.)]
44. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Москва: Мир, 2000. [Roit A., Brostoff J., Mail D. Immunologiya. Moscow; Mir. 2000. (In Russ.)]
45. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Tsytokiny. St. Petersburg: Foliant; 2008. (In Russ.)]
46. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 3. С. 131–139. [Kadagidze Z.G. Cytokines. *Practical Oncology*. 2003; 4 (3): 131–139. (In Russ.)]
47. Эмоленды в лечении атопического дерматита у детей // Практическая Фармакология. 2020. Том 17, № 6. С. 569–570. [Emollients in the treatment of atopic dermatitis in children. *Practical Pharmacology*. 2020; 17 (6): 569–570. Доступно по: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/emolenty-v-lechenii-atopicheskogo-dermatita-u-detey> Ссылка активна на 03.16.2023. (In Russ.)]
48. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Роль нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите: современные концепции патогенеза заболевания // Вопросы современной педиатрии. 2018. Т. 17, № 1. С. 85–88. [Murashkin N.N., Ambarchyan E.T., Materikin A.I., Epishev R.V. The role of epidermal barrier disorders in atopic dermatitis: modern concepts of disease pathogenesis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2018; 17 (1): 85–88. (In Russ.)]
49. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Асманов А.И. Значение эпидермального барьера и сенсибилизации к бытовым аллергенам на развитие атопического марша в обосновании первичной профилактики // Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т. 17, № 2. С. 114–120. [Varlamov E.E., Pampura A.N., Asmanov A.I. The significance of the epidermal barrier and sensitization to household allergens on the development of the atopic march in the justification of primary prevention. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 114–120. (In Russ.)]
50. Смирнов И.Е., Митюшин И.Л., Кучеренко А.Г., Бакрадзе М.Д. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекции у детей // Российский педиатрический журнал. 2014. № 4. С. 14–19. [Smirnov I.E., Mityushin I.L., Kucherenko A.G., Bakradze M.D. Cytokine profile in bacterial and viral infection in children. *Russian Pediatric Journal*. 2014; 4: 14–19. (In Russ.)]