

Для цитирования: Мухачева Д.А., Разнатовский К.И., Соболев А.В. Новые биомаркеры в субтипировании атопического дерматита как основа персонализированной терапии. 2023; 25 (1): 25-30. DOI: 10.24412/1999-6780-2023-1-25-30

For citation: Mukhacheva D.A., Raznatovsky K.I., Sobolev A.V. New biomarkers in subtyping of atopic dermatitis as the basis of personalized therapy. Problems in Medical Mycology. 2023; 25 (1): 25-30. (In Russ). DOI: 10.24412/1999-6780-2023-1-25-30

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ В СУБТИПИРОВАНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА КАК ОСНОВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Мухачева Д.А. (аспирант, врач-дерматовенеролог)*, Разнатовский К.И. (зав. кафедрой), Соболев А.В. (профессор кафедры)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Атопический дерматит (АД) – генетически детерминированное хроническое заболевание кожи, характеризующееся различными фенотипами в зависимости от возраста пациентов и оказывающее существенное влияние на их иммунную и нервную системы, а также на психологическое состояние. Ведение больных с данной патологией требует оценки спектра клинических и иммунологических подтипов заболевания. В данной статье рассмотрена значимость персонализированного подхода в лечении АД, основанного на анализе различных биомаркеров этого заболевания.

В исследовании проведено изучение корреляционных взаимосвязей нейромедиаторов с известными и применяемыми в практике биомаркерами АД. Пациентам с атопическим дерматитом на различных стадиях заболевания в образцах, приготовленных из сыворотки крови, проводили определение уровня нейромедиаторов и биомаркеров. Последующий анализ позволил сравнить уровень нейромедиаторов и биомаркеров АД на различных стадиях.

Установлено, что повышение уровня биомаркеров атопического дерматита в острой фазе заболевания связано с повышением уровня серотонина, в то время как уровень 5-гидрокситриптофана и гомованиловой кислоты снижается. Определено, что показатели уровней других нейромедиаторов, таких как тирозин, 5-гидроксииндолуксусная кислота и триптофан, достоверно не показали никакой корреляционной зависимости ни от тяжести заболевания, ни от уровня известных биомаркеров.

С целью более точной дифференцировки атопического дерматита на эндотипы вместе с известными применяемыми методиками в качестве биомаркеров заболевания могут быть использованы серотонин, 5-гидрокситриптофан и гомованилиновая кислота.

Ключевые слова: атопический дерматит, биомаркеры, нейромедиаторы, эндотип атопического дерматита

NEW BIOMARKERS IN SUBTYPING OF ATOPIC DERMATITIS AS THE BASIS OF PERSONALIZED THERAPY

Mukhacheva D.A. (postgraduate student, dermatovenerologist), Raznatovsky K.I. (head of the department), Sobolev A.V. (professor of the department)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Atopic dermatitis (AD) is a chronic skin lesion that affects a person's physical health, immune and nervous systems, and psychological state. The management of patients with this pathology requires assessment of adult growth and immunological disease subtypes. This article discusses the importance of a personalized approach in the treatment of AD based on the analysis of various biomarkers of this disease.

To develop a passport of biomarkers of atopic dermatitis by studying the correlation relationships of neurotransmitters with known and used in practice biomarkers of AD. To evaluate the prognostic value of neurotransmitters as segregation of atopic dermatitis into endotypes.

In patients with atopic dermatitis at different stages of the disease, the level of neurotransmitters and biomarkers was determined in samples prepared from blood serum. Subsequent analysis made it possible to compare the level of neurotransmitters and biomarkers of atopic dermatitis at different stages of the disease.

An increase in the level of biomarkers of atopic dermatitis in the acute phase of the disease is associated with an increase in serotonin levels, while the level of 5-hydroxytryptophan and homovanilic acid decreases. Indicators of the levels of other neurotransmitters- tyrosine, 5-hydroxyindolacetic acid and tryptophan show no correlation with either the severity of the disease or the level of known biomarkers.

Taking into account the data obtained, in order to more accurately differentiate atopic dermatitis into endotypes, in the aggregate analysis, together with the known methods used, serotonin, 5-hydroxytryptophan and homovanilic acid can be used as disease biomarkers.

Key words: atopic dermatitis, biomarkers, neuromediators, endotype of atopic dermatitis

* Контактное лицо: Мухачева Дарья Алексеевна,
e-mail: mukhacheva.darya@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) представляет собой заболевание кожи с наследственной предрасположенностью, характеризующееся различными фенотипами в зависимости от возраста пациента, течения, этнической принадлежности, мутационного статуса филаггрина и иммуноглобулина Е (IgE) общего, а также лежащих в основе его патогенеза молекулярных эндотипов [1].

Современное понимание патогенеза АД основано на иммунологических особенностях лимфоцитарного инфильтрата с примесью дендритных клеток, повышенным уровнем медиаторов воспаления в пораженных тканях и дефектами кожного барьера [2]. Молекулярный профиль пораженной кожи пациента с АД напрямую связан с поляризованной иммунной осью 2-го типа. АД, как гетерогенное заболевание [3], можно разделить на несколько клинических фенотипов в зависимости от лежащего в основе молекулярного паспорта – эндотипа [4]. Эндотип определяет ключевые патологические аспекты и механизмы, лежащие в формировании определенного фенотипа [5]. По сути, эндотип – это субтип болезни, который определяется отличительными патобиологическими механизмами (генетическими, фармакологическими, физиологическими, биологическими, иммунологическими) [6].

АД отличается фенотипическим разнообразием, к которому можно отнести, к примеру, клиническую неоднородность высыпаний у пациентов детского и взрослого возраста, различия в течении АД у представителей европейской и азиатской рас [7, 8]. Кроме этого, АД характеризуется весьма вариативным набором эндотипов, в основе некоторых из которых лежит иммунная активация Th1/Th2 и Th17/Th22 с нарушением эпидермального барьера, включая терминальную дифференцировку и нарушения липидного слоя кожи [9, 10].

Многообразие участников иммунного ответа в патогенезе АД предопределяет его клиническую неоднородность и фенотипическую гетерогенность. В свою очередь, количественное определение уровня конкретных показателей этого иммунного ответа позволяет обнаружить их свойства как биомаркеров АД.

Наиболее четкое определение понятия биомаркера даёт Европейское агентство по надзору за лекарственными средствами: «биомаркером является любая биологическая молекула, обнаруженная в крови, других жидкостях организма или тканях, которую можно использовать для отслеживания патологических процессов или заболеваний в организме человека или подопытных животных» [11]. Так, принято считать, что весьма значимыми биомаркерами, коррелирующими с клинической тяжестью некоторых заболеваний, включая АД, являются сы-

вороточная лактатдегидрогеназа [12], С-реактивный белок (СРБ) [13] и уровень эозинофилов в периферической крови (Kagi M., et al., 1992).

Некоторые иммунологические показатели, такие как цитокины и хемокины, определяемые в периферической крови, коррелируют с тяжестью АД и могут быть использованы как биомаркеры. Наиболее изученными из них являются основной маркер для Th2 IL13 и ключевой для Th22 родственной цитокин IL-22 [14].

Хемокин CCL17 (также известный как TARC) конститутивно экспрессируется в тимусе, однако в первые месяцы жизни может быть выделен практически из всех тканей организма. Маркер может определяться как в периферической крови, так и в пораженной коже, экспрессируясь на кератиноцитах, эндотелиальных клетках, Т-клетках и дендритных клетках. Количественное определение его содержания в плазме крови привлекло внимание медицинского мира после того, как были получены доказательства его свойств как прогностического маркера для определения активности саркоидоза и системных проявлений этого заболевания [15-17]. В настоящее время имеются неопровержимые доказательства повышения его уровня в плазме при тяжёлом течении АД или высоком индексе SCORAD [18]. Именно этот биомаркер считается наиболее чувствительным к изменениям в течении АД распространённых высыпаний [19].

CCL26, или эозинофил-привлекающий хемокин (эотаксин-3), оказывает хемотаксическое действие на эозинофилы и базофилы, связываясь с хемокиновым рецептором на поверхности этих клеток, а также коррелирует высокими уровнями в плазме с тяжестью клинических проявлений АД (Kagami S., et al., 2005). Однако выявление этого маркера в периферической крови затруднено в связи с техническими трудностями, что делает его малоинформативным в большинстве случаев [20].

Хемокин CCL27/CTACK – биомаркер для злокачественных опухолей [21] конститутивно связан с возвращением Т-клеток памяти в кожу и играет существенную роль в опосредованном Т-клетками воспалении кожи. Он экспрессируется во многих тканях, включая половые железы, тимус, плаценту и кожу. В последние 9 лет он широко используется в диагностике аллергодерматозов как биомаркер, характеризующий степень поражения кожи.

Хемокин макрофагов (MDC – macrophage-derived chemokine, CCL22) широко известен в медицинской литературе после ряда исследований с ВИЧ. Подавляя репликацию вируса в первичных макрофагах (но не в Т-лимфоцитах), он активируется после проникновения вируса в клетку. Эта молекула обнаруживается у больных со средней и тяжелой степенью тяжести АД, в то время как у пациентов с

легким течением не выявляется вовсе (Angelova - Fisher I., et al., 2006).

Серотонин является мощным индуктором острого и хронического зуда, что объясняется связыванием его с рецептором HTR7 (серотониновый рецептор 5-HT подтипа 7), расположенным на сенсорных нейронах кожи, и дальнейшей активацией ионных каналов TRPA1 (катионный канал переходного рецепторного потенциала) мембран клеток, ответственных за негистаминергический афферентный путь передачи импульса [22]. Серотонин повышает проницаемость сосудов, усиливает хемотаксис и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, увеличивает содержание эозинофилов в крови, усиливает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение других медиаторов аллергии и воспаления [23]. Серотонин также оказывает антидепрессивное действие, является предшественником мелатонина, регулирует настроение, определяет моторные, когнитивные, вегетативные функции, поэтому при нарушениях его синтеза и изменении концентрации может возрасти значимость субъективных симптомов АД. Имеются данные о том, что наибольшие изменения в метаболизме нейромедиаторов (в частности серотонина) в сторону их повышения приходится на период обострения атопического дерматита [24].

В качестве метода выбора может использоваться гистологическое исследование участка кожи для определения биомаркеров иммунного воспаления и нарушений эпидермального барьера при АД. Среди биомаркеров, характеризующих барьерную дисфункцию, наиболее актуальными являются филаггрин, лорикрин, фактор естественного увлажнения, а также клаудин [25].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на I дерматовенерологическом отделении микологической клиники НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. В исследование были включены 37 пациентов с диагнозом «атопический дерматит», среди которых 22 женщины (59,45%) и 15 мужчин (40,55%), средний возраст – $36,5 \pm 10,0$ года (от 19 до 71 лет).

Больные были распределены на две группы: в первую группу вошли 19 человек с клиническим диагнозом «атопический дерматит в фазе обострения», поступивших на стационарное лечение в первые два дня; во вторую группу – 18 человек с запланированной выпиской из стационара в связи с улучшением течения АД и переходом заболевания в фазу ремиссии.

Всем обследованным проводили двукратный забор периферической крови. Использовали венозную кровь, взятую из кубитальной вены в количестве 5

мл в одно и то же время утром (09:00) натощак. За 30 минут до взятия крови пациент находился в покое. Лабораторная диагностика включала общеклинический, биохимический анализ крови и её иммунологическое исследование.

Исследование выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе ILab-300 с коммерческими реактивами «Instrumentation laboratory». Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) устанавливали высокочувствительным количественным методом с реактивами Вектор-Бест. Определение относительного количества эозинофильных гранулоцитов осуществляли с помощью автоматического гематологического анализа импедансным методом с подсчетом лейкоцитарной формулы. Абсолютное количество эозинофилов рассчитывали по пропорции, исходя из данных лейкоцитарной формулы. Активность фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе – спектрофотометре фирмы "Labsystem" с набором тест-систем при длине волны 340 нм, по методу Варбурга. Верхней границей нормального уровня ЛДГ в сыворотке крови считали $< 7,5$ мккат/л. В образцах сыворотки крови выявляли уровень нейромедиаторов и их метаболитов (тирозин (Tyr), триптофан (TRP), серотонин, 5-гидрокситриптофана (5-OH-trp), 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-HIAA), гомованилиновая кислота (HVA)). Определение содержания нейромедиаторов в сыворотке крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе SHIMADZULC-20-HPLC (Япония). Концентрации IL-13-22 устанавливали на электроиммунохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 201, а уровень хемокинов CCL- 17, -22, -26 – на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite-1000.

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы Statistica 6.0. Сравнение средних величин двух выборок выполняли с помощью t- критерия Стьюдента. Корреляционные связи показателей проверяли по коэффициенту корреляции Спирмена. Данные представлены в виде среднего с указанием 95% доверительного интервала. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе полученных результатов было выявлено достоверно значимое повышение уровней СРБ, абсолютного числа эозинофилов, уровня ЛДГ. У подавляющего числа пациентов первой группы отмечена значимая клинически эозинофилия периферической крови с абсолютным содержанием эозинофилов не менее $0,4 \times 10^9$ /л, что составляло более 5% от общего числа лейкоцитов и расценивалось как

лёгкая степень эозинофилии. У 5 больных той же группы была выявлена средняя степень эозинофилии, количество эозинофильных гранулоцитов составляло в среднем $6173,0 \pm 109,6$ кл/мкл.

Таблица

Результаты определения уровня биомаркеров атопического дерматита в сыворотке крови у пациентов двух исследуемых групп

Биомедиатор	Показатели в периферической крови	
	I группа (n =19)	II группа (n =18)
СРБ (мг/л), $p < 0,05$	11,72 мг/л [6,32; 17,12]	$n \geq 5$ мг/л [5,95; 11,03]
Эф абс. (кл/мкл) $p < 0,001$	$5060 \pm 102,6$ [3670; 6450]	$325,3 \pm 81,5$ [120; 530,6]
ЛДГ (мккат/л) $p < 0,001$	$8 + 0,57$ [7,53; 8, 47]	5,34 [3,41; 7,27]
IL-13 (пг/мл) $p < 0,001$	15,95 [14,6; 17,3]	11,79 [10,4; 13,18]
IL-22 (пг/мл) $p < 0,001$	277,17 [243,11; 311,23]	70,59 [61,98; 79,21]
CCL-17 (пг/мл) $p < 0,001$	$201,2 \pm 1,4$	$176,5 \pm 5,4$
CCL-22 (пг/мл) $p < 0,001$	661 [417; 915]	405 [288; 508]
CCL-26 (пг/мл) $p < 0,001$	13, 91 [4,63; 34, 29]	3, 20 [1,86; 2, 15]
Тур (мкг/мл) $p < 0,001$	$13,45 \pm 6,00$	$12,23 \pm 3,12$
TRP (мкг/мл) $p < 0,001$	$11,38 \pm 2,14$	$6,84 \pm 3,23$
5-ОН-тpp (нг/мл) $p < 0,001$	$40,1 \pm 13,8$	$83 \pm 9,24$
5-НИАА $p < 0,001$	$53,24 \pm 72,64$	$32,14 \pm 51,38$
HVA (мкг/мл) $p < 0,001$	$34,4 \pm 21,3$ нг/мл	$229 \pm 9,24$
5-НТ (нг/мл) $p < 0,001$	$104,7 \pm 36,8$ нг/мл	$48,73 \pm 36,8$

У 12 (63,15%) больных первой группы уровень IL-22 превышал верхний предел нормы (80 пг/мл) в 3,5 раза; средняя концентрация IL-22 составила 277,17 пг/мл. Отметим, что у обследованных лиц на момент забора биоматериала наблюдали выраженные распространённые высыпания, процесс поражения кожи был универсальным. В первой группе также выявлено повышение уровня цитокина IL-13 по сравнению со второй группой, в которую были включены пациенты в фазе ремиссии (15,95 против 11,79; $p < 0,001$).

В образцах плазмы крови больных с острой стадией заболевания в сравнении с образцами пациентов с ремиссией отмечали достоверно повышенное содержание СС-хемокинов: CCL17/TARC – $201,2 \pm 1,4$ пг/мл против $176,5 \pm 5,4$ пг/мл, $p < 0,001$; CCL22 – 661 пг/мл против 405 пг/мл, $p < 0,001$; CCL26 – 13, 91 пг/мл против 3,2 пг/мл, $p < 0,001$. Эти данные сопоставимы с результатами ранее проводимых исследований [26, 27]. Примечательно, что уровни 5-гидрокситриптофана ($40,1 \pm 13,8$ нг/мл) и гомованилиновой кислоты ($34,4 \pm 21,3$ нг/мл) были достоверно снижены у пациентов первой группы при поступлении и достигли референтных значений перед выпиской из стационара. Уровень серотонина у

больных АД в острый период заболевания был значительно выше референтного значения ($104,7 \pm 36,8$ против 94,0 нг/мл) при поступлении. Показатели уровней тирозина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты и триптофана в сыворотке крови у пациентов обеих групп находились в пределах референтных интервалов во все этапы госпитализации.

Во второй группе обследованных лиц непосредственно перед выпиской показатели биомаркеров АД и нейромедиаторов были в пределах нормы и не выходили за рамки референтных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе исследования установлено повышение уровня серотонина наряду с другими уже известными и активно применяемыми на практике биомаркерами, а также впервые выявленное снижение уровней 5-гидрокситриптофана и гомованилиновой кислоты в острую фазу атопического дерматита. На основании полученных данных, закономерным является вывод о том, что серотонин и уже применяемые в практике биомаркеры имеют общий коэффициент параллельной корреляции. Повышение уровня биомаркеров АД сопряжено с повышением уровня серотонина. Кроме того, обнаружена обратная корреляционная взаимосвязь между повышением уровней биомаркеров АД и понижением уровня таких нейромедиаторов, как 5-гидрокситриптофан и гомованилиновая кислота.

Необходимы дальнейшие исследования по изучению сопряжённого повышения/понижения уровня нейромедиаторов по сравнению с изменением уровня биомаркеров АД для выявления особенностей этих изменений и их характера.

Для оптимизации паспорта фено- и эндотипа атопического дерматита с применением новых биомаркеров также требуются расширенные исследования на более значительной выборке пациентов с различными подтипами АД.

Разработка паспорта биомаркеров АД играет важную роль в определении не только эндотипа, но и позволяет прогнозировать течение кожного процесса, добиться эффективности терапии и предотвратить рецидив заболевания. Совокупный анализ и создание оптимального паспорта биомаркеров с одновременным поиском новых биомаркеров атопического дерматита является важнейшей задачей современной дерматологии, аллергологии и иммунологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yoshiki T., Satoshi H. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergy International*. 2022; 71 (1): 14-24. doi.org/10.1016/j.alit.2021.07.003
2. Nakahara T., Kido-Nakahara M., Tsuji G., Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *The Journal of Dermatology*. 2021; 48: 130-139. doi.org/10.1111/1346-8138.15664
3. Chovatiya R., Silverberg J. The heterogeneity of atopic dermatitis. *Journal of drugs in dermatology*. 2022; 21 (2): 172-176. doi.org/10.36849/JDD.6408
4. Cabanillas B., Ann-Christin Brehler A.-C., Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 4 (17): 309-315. doi.org/10.1097/ACI.0000000000000376
5. Реброва С.А. Клиническая характеристика маркеров воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и аллергическом рините. Дисс...на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2020. [Rebrova S.A. Clinical characteristics of markers of respiratory tract inflammation in bronchial asthma and allergic rhinitis. Diss... for the degree of Candidate of Medical Sciences. 2020. (In Russ)].
6. Российское Респираторное общество. Бронхиальная астма 2019; С. 6, 11-12. [Russian Respiratory Society. Bronchial asthma 2019; pp. 6, 11-12. (In Russ)]. URL: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
7. Wen H., Czarnowicki T., Noda S., et al. Serum from Asian patients with atopic dermatitis is characterized by TH2/TH22 activation, which is highly correlated with nonlesional skin measures. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 142: 324-328. doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.047
8. Czarnowicki T., He H., Canter T., et al. Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 145 (1): 215-228. doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.031
9. Brunner P., Leung D., Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120: 34-41. doi.org/10.1016/j.anai.2017.09.055
10. Бурьгина Е.В., Мельникова А.В., Козлова Я.И. и др. Клинико-иммунологические характеристики больных хронической крапивницей: анализ данных регистра 2018-2019 года. *Проблемы медицинской микологии*. 2020; 22 (1): 36-42. [Burygina E.V., Melnikova A.V., Kozlova Y.I., et al. Clinical and immunological features of the patients with chronic urticaria: analysis of the register data 2018-2019. *Problems in Medical Mycology*. 2020; 22 (1): 36-42. (In Russ)]. doi:10.24412/1999-6780-2020-1-36-42
11. The European Medicines Agency's corporate website <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/biomarker>
12. Morishima Y., Kawashima H., Takekuma K., Hoshika A. Changes in serum lactate dehydrogenase activity in children with atopic dermatitis. *Pediatrics International*. 2010; 52: 171-174. doi.org/10.1111/j.1442-200X.2009.02908.x
13. Vekaria A., Brunner P., Aleisa A., et al. Moderate-to-severe atopic dermatitis patients show increases in serum C-reactive protein levels, correlating with skin disease activity. *F1000 Research*. 2017; 6: 1712. doi.org/10.12688/f1000research.12422.2
14. Аак О.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е. и др. Микогенная сенсibilизация и степень тяжести атопического дерматита. *Проблемы медицинской микологии*. 2013; 15 (3): 10-13. [Aak O.V., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., et al. Mold sensitization and the severity of atopic dermatitis. *Problems in Medical Mycology*. 2013; 15 (3): 10-13. (In Russ)].
15. Лазарева Н.М., Баранова О.П., Кудрявцев И.В. и др. Хемокины CCL17 и CCL22 при саркоидозе. *Медицинская иммунология*. 2021; 23 (4): 24. [Lazareva N.M., Baranova O.P., Kudryavtsev I.V., et al. Chemokines CCL17 and CCL22 in sarcoidosis. *Medical Immunology*. 2021; 23 (4): 791-798. doi.org/10.15789/1563-0625-ССА-2340
16. Козлова Я.И., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е. и др. Иммунологические маркеры воспаления у больных бронхиальной астмой с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. *Врач*. 2021; 32 (10): 74-79. [Kozlova Ya.I., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., et al. Immunological markers of inflammation in patients with asthma with sensitization to *Aspergillus* spp. *Vrach (The Doctor)*. 2021; 32 (10): 74-79. (In Russ)]. doi.org/10.29296/25877305-2021-10-15
17. Козлова Я.И., Фролова Е.В., Аак О.В. и др. Способ диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза у больных бронхиальной астмой. Патент на изобретение 2759772 С1, 17.11.2021. Заявка №2020137773 от 03.02.2021. [Kozlova Ya.I., Frolova E.V., Aak O.V., etc. A method for diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma. Patent for invention 2759772 С1, 17.11.2021. Application No. 2020137773 dated 03.02.2021. (In Russ)].
18. Yasukochi Y., Nakahara T., Abe T., et al. Reduction of serum TARC levels in atopic dermatitis by topical anti-inflammatory treatments. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2014; 32: 240-245. doi.org/10.12932/AP0419.32.3.2014

19. *Kyoza M., Kawakami T., Soma Y.* Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and interleukin-31 levels as biomarkers for monitoring in adult atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Science*. 2014; 20 (75): 204-207. doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.06.001
20. *Gittler J., Shemer A., Suarez-Farinas M., et al.* Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 130: 1344-1354. doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.012
21. *Mao Mj., Xue N., Wang Xp., et al.* Chemokine CCL27 is a novel plasma biomarker for identification the nasopharyngeal carcinoma patients from the Epstein-Barr virus capsid antigen-specific IgA seropositive population. *BMC Cancer*. 2018; 18 (9): 24. doi.org/10.1186/s12885-017-3718-2
22. *Тамразова О.В., Глухова Е.А., Дубовец Н.Ф., Гончарова Л.В.* Значение зуда, патогенетические механизмы его формирования и оценка клинических проявлений при атопическом дерматите. *Практика педиатра*. 2022; 2. [Tamrazova O.V., Glukhova E.A., Dubovets N.F., Goncharova L.V. The significance of itching, pathogenetic mechanisms of its formation and assessment of clinical manifestations in atopic dermatitis. *Pediatrician's practice*. 2022; 2. (In Russ)].
23. *Попович Ю.А., Федотов В.П.* Роль триптофана и его метаболитов в патогенезе атопического дерматита у больных различных возрастных групп. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2015; 1: 16-19. [Popovich Yu.O., Fedotov V.P. The role of tryptophan and its metabolites in the pathogenesis of atopic dermatitis in patients of different age groups. *Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology*. 2015; 1: 16-19. (In Russ)].
24. *Rasul A., El-Nour H., Lonne-Rahm S.* Serotonergic markers in atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol*. 2016; 96 (6): 732-6. doi: 10.2340/00015555-2354
25. *Kezic S., O'Regan G., Lutter R., et al.* Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 129: 1031-1039. doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.989
26. *Thijs L., Strickland I., Carla A.* Atopic dermatitis and inflammatory skin disease Moving toward endo-types in atopic dermatitis: Identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 140 (3): 730-737. doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.023
27. *Jiao X., Si M., Lu T.* The correlation of serums CCL11, CCL17, CCL26, and CCL27 and disease severity in patients with urticaria. *Disease Markers*. 2016; 1381760. doi.org/10.1155/2016/1381760

Поступила в редакцию журнала 13.02.2023

Принята к печати 27.01.2023

