

## Современная оценка цитокинового статуса детей при atopическом дерматите

Т.В. Виноградова, А.А. Чусляева, Е.Е. Варламов, Е.А. Ружицкая, В.С. Сухоруков, А.Н. Пампура

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

## Current evaluation of the cytokine status of children with atopic dermatitis

T.V. Vinogradova, A.A. Chuslyayeva, E.E. Varlamov, E.A. Ruzhitskaya, V.S. Sukhorukov, A.N. Pampura

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

В последние годы важнейшую роль в регуляции иммунопатологических механизмов, в частности аллергических реакций, отводят цитокинам. Цель исследования: определить наличие, частоту встречаемости и показатели уровня цитокинов при atopическом дерматите у детей. Обследованы 90 пациентов с atopическим дерматитом (основная группа) и 11 детей без признаков atopии (группа сравнения). Определение уровня интерлейкинов: IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-17F, IL-22, TGF- $\beta_1$  и хемокинов: эотаксин, эотаксин-2 проводилось методом иммуноферментного анализа из единой пробы сыворотки крови. Установлено, что цитокиновый статус детей с atopическим дерматитом принципиально не отличается от группы сравнения. Однако частота встречаемости и средние значения концентрации интерлейкинов и хемокинов у них различны. Особенность цитокинового профиля детей с atopическим дерматитом заключается в выраженной разбалансировке уровня всех исследованных нами цитокинов. Достоверное повышение уровня IL-4, IL-5, TGF- $\beta_1$ , IL-22 у детей с atopическим дерматитом свидетельствует о том, что рассмотрение патогенеза данного заболевания только с точки зрения преобладания активации Th2-лимфоцитов более чем схематично.

**Ключевые слова:** дети, atopический дерматит, интерлейкины IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-17F, IL-22, TGF- $\beta_1$ , хемокины эотаксин, эотаксин-2.

In recent years, cytokines have played the most important role in the regulation of immunopathological mechanisms, allergic reactions in particular. The objective of the study was to determine the presence, frequency, and levels of cytokines in children with atopic dermatitis. Ninety patients with atopic dermatitis (a study group) and 11 children without signs of this condition (a comparison group) were examined. The levels of the interleukins IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-17F, IL-22, and TGF- $\beta_1$  and the chemokines eotaxin and eotaxin-2 were determined in a single serum specimen by enzyme immunoassay. The cytokine status of children with atopic dermatitis was not established to fundamentally differ from that of the comparison group. However, the frequency and mean concentrations of interleukins and chemokines were different. The specific feature of a cytokine profile in children with atopic dermatitis lies in a marked imbalance in the levels of all the studied cytokines. The significant elevation of IL-4, IL-5, TGF- $\beta_1$ , and IL-22 levels in children with atopic dermatitis suggest that consideration of the pathogenesis of this disease only in terms of the predominance of Th2 lymphocyte activation is more than sketchy.

**Key words:** children; atopic dermatitis; interleukins IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-17F, IL-22, and TGF- $\beta_1$ ; chemokines eotaxin and eotaxin-2.

В последние годы наблюдается широкое распространение аллергических заболеваний. Важнейшую роль в регуляции иммунопатологических механизмов, проявляющихся, в частности, аллергическими реакциями, играют цитокины. Понятие «цитокины» объединяет множество гуморальных факторов,

способных активировать или ингибировать пролиферацию и дифференцировку клеток организма человека, влиять на их функции и осуществлять контроль этих функций. На основании биологических эффектов и в зависимости от клеток-мишеней, на которые они направлены, все цитокины условно разделены на 5 групп: 1) интерлейкины; 2) интерфероны; 3) колониестимулирующие факторы; 4) факторы, некротизирующие опухоли; 5) хемокины и другие факторы.

Пока остается неоспоримым тот факт, что активация Т-хелперов по пути образования Th2-лимфоцитов и повышенный синтез ими соответствующих цитокинов играют главенствующую роль в иммунопатогенезе аллергии [1]. Однако первый источник цитокинов при развитии аллергического воспаления в тканях — тучные клетки, которые содержат преформированные цитокины (интерлейкины IL-4, IL-13, фактор некро-

© Коллектив авторов, 2014

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2014; 1:76–81

Адрес для корреспонденции: Виноградова Татьяна Владимировна — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии НИКИ педиатрии

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. той же лабораторией Ружицкая Елена Апполосовна — к.м.н., в.н.с. той же лаборатории

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии того же учреждения

Чусляева Анна Андреевна — н.с. того же отделения

Варламов Евгений Евгеньевич — к.м.н., ст.н.с. того же отделения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

за опухоли) в гранулах [2]. После контакта связанного тучными клетками IgE с аллергеном эти цитокины попадают в межклеточное пространство в результате дегрануляции лаброцитов. Указанные молекулы дают провоспалительные эффекты, такие как регуляция экспрессии молекул адгезии, модуляция клеточного транспорта за счет усиления продукции хемокинов, ведущей к активному привлечению в ткани эозинофилов, базофилов и Т-лимфоцитов, повышение сосудистой проницаемости, секреция слизи и спазм гладкой мускулатуры. В дальнейшем основным источником синтеза IL-4, IL-5, IL-13 (около 70%) являются активированные Th2-лимфоциты [3].

Основными индукторами аллергии считаются IL-4 и IL-13, обладающие сходной биологической активностью. Цитокины IL-4 и IL-13 стимулируют синтез IgE, играющего решающую роль в развитии аллергических реакций. Считается, что IL-4 важен для инициации иммунного ответа; выполняя роль медиатора дифференцировки предшественников Т-хелперов в Th2, предотвращая апоптоз Th2-лимфоцитов, он способствует поддержанию аллергического иммунного ответа [4]. К тому же синтез IL-4 осуществляется Th2-клетками, невосприимчивыми к противовоспалительному действию кортикостероидов. IL-13 имеет большее значение для развития эффекторной фазы аллергического воспаления и в большей степени, чем IL-4, определяет развитие тяжелых симптомов аллергии у человека [5].

IL-5 является главным ростовым и дифференцировочным фактором эозинофилов, регулируя их рост, дифференцировку, активацию и выживание, обеспечивая мобилизацию эозинофилов из костного мозга после воздействия аллергена [6]. Эозинофилы выступают в качестве активаторов развития и поддержания аллергического воспаления. Из всех цитокинов, вовлеченных в дифференцировку лейкоцитов, только IL-5 совместно с эотаксинами селективно контролирует транспорт эозинофилов, вызывая индукцию эозинофилии тканей. Однако количество клеток, экспрессирующих IL-5, не всегда коррелирует с количеством эозинофилов в коже. IL-5 увеличивает пул эотаксинчувствительных клеток [7]. Эозинофил-специфический цитокин IL-5 может присутствовать в сыворотке крови при всех заболеваниях, базирующихся как на Th1 (интерферон- $\gamma$ ), так и на Th2 (IL-13) иммунных реакциях [8].

Основные функции специфических хемоаттрактантов (хемокинов) заключаются в привлечении различных типов клеток (эозинофилы, тучные клетки, базофилы) в тканевый очаг воспаления и их активации. Под воздействием хемокинов происходит адгезия клеток к сосудистому эндотелию с последующей миграцией через сосудистую стенку в ткани, где в результате дегрануляции высвобождаются медиаторы. Хемокины служат важнейшими (после IgE) активаторами дегрануляции перечисленных клеток при аллергической

реакции. Наибольшее селективное хемоаттрактивное действие оказывают эотаксин и эотаксин-2, относящиеся к классу CC-хемокинов и взаимодействующие с CR3 рецепторами, которые экспрессируются на всех вышеперечисленных клетках [9], но наиболее выражены на эозинофилах. Эотаксины ответственны за увеличение количества и активацию эозинофилов при различных заболеваниях. Кожная эозинофилия характерна для аллергических заболеваний, в частности, для atopического дерматита. Показано, что количество эозинофилов в коже коррелирует с количеством клеток, экспрессирующих эотаксин-1, эотаксин-2, эотаксин-3 (CCL11, CCL24, CCL26) [10, 11].

В последние годы внимание исследователей привлекают цитокины, продуцируемые Th-17- и Th-22-клетками — IL-17A, IL-17F, IL-22, предполагаемое участие которых состоит в поддержании хронического воспаления при аллергических болезнях [12–14]. IL-17 вызывает экспрессию антимикробных пептидов, индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-8, IL-6, CXCL1/3/5/6 [15], что приводит к миграции нейтрофилов и/или макрофагов в область воспаления и их активации с последующим повреждением тканей [16]. Th-17-клетки наиболее важны в Т-клеточном иммунном ответе на бактериальную инфекцию и, вероятно, способствуют аутоиммунным болезням.

Основными функциями IL-22 является активация NK-клеток, индукция белков острой фазы, а также синтез серии белков, вовлеченных в клеточную дифференцировку и их выживание [17, 18]. Кроме того, IL-22 приводит к продукции антимикробных пептидов кератиноцитами кожи и совместно с IL-17 играет важную роль в защите от внеклеточных болезнетворных микроорганизмов. Данный цитокин, в отличие от IL-17, прежде всего выполняет защитную и регенеративную функции и дает менее выраженный провоспалительный эффект [19].

Группа цитокинов с преобладающим противовоспалительным действием включает IL-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста- $\alpha/\beta$ ), а также члены семейства IL-10. TGF- $\beta$  является полифункциональным цитокином, регулирующим большое количество биологических процессов: пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз различных видов клеток, но наибольшее влияние он оказывает на Т-клетки. Стимулируя дифференцировку Th1-хелперов, а также ингибируя синтез IgE и пролиферацию тучных клеток, TGF- $\beta$  препятствует развитию или уменьшает аллергическое воспаление [20, 21]. Вместе с тем есть данные о провоспалительном действии этого фактора. Противовоспалительный или провоспалительный эффекты TGF- $\beta$  зависят от функции продуцирующей его клетки, стадии иммунного ответа, во время которой он действует, различных сигналов и других влияний [22].

В настоящий момент роль большинства из вышеперечисленных цитокинов в развитии аллергических реакций известна. Однако их значение в формировании конкретных клинических фенотипов аллергических заболеваний, особенно у детей, до конца не изучено. В связи с этим целью исследования явилось определение спектра, частоты встречаемости и показателей уровня цитокинов, характерных для атопического дерматита у детей.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 90 пациентов в возрасте от 3 мес до 16 лет ( $5,32 \pm 4,25$  года) с атопическим дерматитом (основная группа) и 11 детей (возраст  $5,2 \pm 1,9$  года) без признаков атопии (группа сравнения). Исследования проводились в период обострения заболевания. Количество эозинофилов в крови у больных колебалось от 0,3 до 40%. Определение уровня интерлейкинов: IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-17F, IL-22, TGF- $\beta_1$  (наборы фирмы «Bioscience», «Platinum ELISA») и хемокинов: эотаксин, эотаксин-2 (наборы фирмы «Invitrogen») проводилось методом иммунофермент-

ного анализа на ридере Anthos 2020 из единой пробы сыворотки крови. Нижний пороговый уровень чувствительности, согласно заявленным производителем значениям, составлял для IL-4 <1,3 пг/мл, для IL-5 <1,5 пг/мл, для IL-13 <0,7 пг/мл, для IL-17 <0,5 пг/мл, для IL-22 <5,0 пг/мл, для TGF- $\beta_1$  <9,0 нг/мл, для эотаксина <2,2 пг/мл, для эотаксина-2 <2,5 пг/мл.

Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами (в процентах). Достоверность различий при сравнении групп вычисляли по формулам непараметрической статистики (U-тест) с использованием компьютерных программ Microsoft Excel. Критической величиной уровня значимости считали  $p=0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было выявлено, что у детей как с атопическим дерматитом, так и без признаков аллергического воспаления в циркуляции могут присутствовать практически все исследованные нами интерлейкины и хемокины. Однако их наличие и индивидуальные значения уровня имеют широкий диапазон (табл. 1, 2).

Таблица 1. Цитокиновый статус детей с атопическим дерматитом

| Показатель     | Число исследований | Частота встречаемости, % | Диапазон, пг/мл   | Средние значения, пг/мл | <i>p</i> |
|----------------|--------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------|----------|
| IL-4           | 90                 | 23,60                    | 0–1062,58         | $55,76 \pm 20,77$       | 0,04     |
| IL-5           | 90                 | 33,70                    | 0–29,12           | $4,53 \pm 0,77$         | 0,001    |
| IL-13          | 54                 | 37                       | 0–13,5            | Следы                   | —        |
| IL-17A         | 90                 | 13,30                    | 0–2,1             | $0,113 \pm 0,038$       | 0,49     |
| IL-17F         | 61                 | 1,60                     | 1,6 (1 ребенок)   | —                       | —        |
| IL-22          | 88                 | 54,50                    | 0–1174,54         | $56,05 \pm 17,39$       | 0,03     |
| TGF- $\beta_1$ | 80                 | 97,50                    | 0–29,27           | $11,6 \pm 0,89$         | 0,003    |
| Эотаксин       | 90                 | 100                      | 4,67–251,19       | $100,39 \pm 4,839$      | 0,19     |
| Эотаксин-2     | 87                 | 100                      | $7,18 \pm 4398,8$ | $1122,22 \pm 103,57$    | 0,75     |

Примечание. СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; НТК — недостаточность трикуспидального клапана; НКЛа — недостаточность клапана легочной артерии; ПЖ — правый желудочек.

Таблица 2. Цитокиновый статус детей группы сравнения

| Показатель     | Число исследований | Частота встречаемости, % | Диапазон, пг/мл | Средние значения, пг/мл | <i>p</i> |
|----------------|--------------------|--------------------------|-----------------|-------------------------|----------|
| IL-4,          | 11                 | 36,4                     | 0–44,1          | $7,61 \pm 0,53$         | 0,04     |
| IL-5           | 11                 | 100                      | 5,4–18,72       | $14,22 \pm 1,58$        | 0,001    |
| IL-13          | 8                  | 18,75                    | 0–3,3           | Следы                   | —        |
| IL-17A         | 8                  | 9                        | 0–2,44          | $0,49 \pm 0,49$         | 0,49     |
| IL-17F         | 8                  | 0                        | —               | —                       | —        |
| IL-22          | 10                 | 41                       | 0–49,1          | $11,96 \pm 9,51$        | 0,03     |
| TGF- $\beta_1$ | 11                 | 100                      | 16,08–27,8      | $21,23 \pm 1,89$        | 0,003    |
| Эотаксин       | 10                 | 100                      | 104,08–183,65   | $124,09 \pm 15,0$       | 0,19     |
| Эотаксин -2    | 10                 | 100                      | 630,69–2641,7   | $1253,66 \pm 376,5$     | 0,75     |

У всех детей в сыворотке крови, независимо от наличия или отсутствия atopии, обнаруживаются хемокины: эотаксин и эотаксин-2. И хотя средние показатели уровня хемокинов между группами достоверно не различались, обращало на себя внимание, что у детей с atopическим дерматитом диапазон показателей уровня хемокинов, особенно эотаксина-2, в циркуляции был более широким, чем у детей без аллергических проявлений.

Несмотря на то что хемотактанты играют важную роль в патогенезе ранних стадий аллергических реакций, а также при обострении заболевания [23], встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению взаимосвязи концентрации эотаксина и тяжести atopического дерматита. Можно предположить, что столь выраженные колебания уровня эотаксина и особенно эотаксина-2, наблюдаемые у больных, связаны с их активным участием в хемотаксисе эозинофилов в очаг воспаления и поддержании аллергического воспалительного процесса.

Противовоспалительный интерлейкин  $TGF-\beta_1$  был обнаружен в сыворотке крови у всех детей группы сравнения и у 97,5% детей с atopическим дерматитом. Для детей основной группы, несмотря на высокую частоту встречаемости  $TGF-\beta_1$ , было характерно достоверное снижение ( $p=0,0034$ ) его концентрации в сыворотке крови по сравнению с детьми без atopии. Возможно, это является одним из предрасполагающих моментов для развития аллергических реакций из-за уменьшения стимулирующего влияния  $TGF-\beta_1$  на дифференцировку Th1-хелперов — антагонистов Th2-лимфоцитов, что снижает его противовоспалительный эффект. С другой стороны,  $TGF-\beta_1$  является основным цитокином в дифференцировании Th17-клеток, которые стимулируют продукцию дополнительных провоспалительных цитокинов, приводящих к миграции нейтрофилов и/или макрофагов в область воспаления, их активации и последующему повреждению тканей, тем самым поддерживая хроническое воспаление при аллергических болезнях [24].

По частоте встречаемости в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом на третьем месте оказался IL-22, который обнаруживался в 54,50% случаев (в отличие от группы сравнения — 41%). Его средние значения концентрации в сыворотке крови детей основной группы были почти в 5 раз выше, чем в группе сравнения ( $p=0,03$ ). При этом у детей с atopическим дерматитом отмечалась та же особенность — широкий диапазон показателей данного интерлейкина.

Роль IL-22 при atopическом дерматите у детей не изучена. В литературе имеются лишь единичные данные о повышении его концентрации у взрослых пациентов в хроническую фазу atopического дерматита [25, 26]. Результаты нашего исследования: увеличение частоты встречаемости и достоверное повышение уровня IL-22 в сыворотке крови больных

— указывают на участие данного цитокина в тяжелом течении atopического дерматита [27].

Исследование цитокинового профиля сыворотки крови больных atopическим дерматитом выявило, что IL-4, IL-5, IL-13, роль которых в развитии аллергических заболеваний общепризнана [2], обнаруживаются лишь у 23,60, 33,70, 37,0% больных соответственно, в группе сравнения — у 36, 100, 18,75%. При этом у пациентов основной группы также был зарегистрирован большой разброс показателей уровня данных цитокинов. Для детей с atopическим дерматитом было характерно увеличение средних значений концентрации IL-4 и снижение показателей IL-5 по сравнению с группой сравнения. Несмотря на то что IL-13 выявлялся более чем у  $1/3$  больных, его присутствие носило следовой характер. Достоверные различия уровня интерлейкинов в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом были получены для IL-4 ( $p=0,04$ ) и IL-5 ( $p=0,001$ ).

Таким образом, хотя частота встречаемости в сыворотке крови обследованных нами больных для «основных» интерлейкинов была не велика, наши данные подтверждают их значимость в индукции аллергических процессов.

IL-17A определялся у 13,3% больных детей (в группе сравнения — у 9%). Средние значения его уровня в группах достоверно не различались. IL-17F был обнаружен лишь у одного ребенка с atopическим дерматитом.

На данном этапе на основании полученных данных сложно высказать какие-либо предположения о роли IL-17A и IL-17F в патогенезе аллергических заболеваний, в частности, atopического дерматита. Для выявления клинической значимости IL-17A и IL-17F, а также установления их взаимосвязи с другими цитокинами необходимо проведение дальнейших исследований, углубленного клинико-иммунологического сопоставления и анализа с учетом степени эозинофилии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, спектр цитокинов у детей с atopическим дерматитом не отличался от группы сравнения, за исключением наличия IL-17F. Однако частота встречаемости, а также средние значения интерлейкинов и хемокинов в сыворотке крови у них были иными. Особенность цитокинового профиля больных детей состоит в резком колебании показателей уровня всех исследованных нами интерлейкинов и хемокинов. Выявленная столь выраженная разбалансировка уровня цитокинов, наблюдаемая у детей с atopическим дерматитом, указывает на их активное участие в реализации аллергического воспаления, что, скорее всего, связано как с повышенным синтезом цитокинов, так и с повышенным расходом в ходе реакций.



Достоверное повышение уровня IL-4 ( $p=0,04$ ), IL-5 ( $p=0,001$ ), TGF- $\beta_1$  ( $p=0,003$ ), IL-22 ( $p=0,03$ ) у детей с atopическим дерматитом говорит о значимости этих цитокинов в механизмах регуляции иммунопатологических состояний, связанных с проявлениями аллергии.

Представленные данные в совокупности с результатами ряда других исследований [28], а также хорошо известная клиническая гетерогенность atopического дерматита свидетельствуют о том, что рассмотрение данного заболевания исключительно с точки зрения

преобладания Th2 иммунного ответа более чем схематично. Безусловно, в патогенезе atopического дерматита у детей имеют значение и другие Т-хелперные популяции и цитокины. Однако роль того или иного цитокина в развитии клинических проявлений заболевания необходимо рассматривать с учетом множества аспектов: возраст ребенка, генетически детерминированная неполноценность эпидермального барьера, спектр сенсibilизации, длительность и острота манифестаций, наличие вторичного инфицирования и т. д.

## ЛИТЕРАТУРА

- Garra A., Vieira P. Regulatory T-cells and mechanisms of immune system control. *Nature Med* 2004; 10: 801–805.
- Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии. *Рос аллергол журн* 2007; 1: 5–19. (Simbirsev A.S. Cytokines in allergy immunopathogenesis and therapy. *Ros Allergol Zhurn* 2007; 1: 5–19.)
- Foley S., Hamid Q. Inflammatory patterns in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy Rev* 2006; 11: 91–99.
- Robinson D. Th2 cytokines in allergic disease. *Brit Med Bull* 2000; 56: 956–968.
- Mattes J., Yang M., Siqueira A. et al. IL-13 induces airways hyperreactivity independently of IL-4Ra chain in the allergic lung. *J Immunol* 2001; 167: 1683–1692.
- Rich R.R., Flesher T.A., Shearer W.T. et al. *Clinical Immunology. Principles and Practice*. Elsevier Limited, 2008; 1558.
- Brandt E.B., Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol* 2011; 2: 3: 110.
- Cho S., Stanciu L., Holgate S., Johnston S. Increased interleukin-4, -5 and interferon- $\gamma$  in airway CD4+ and CD8+ T cell in atopical asthma. *Am J Res Crit Care Med* 2005; 171: 224–230.
- Foster E., Simpson E., Fredrikson L. Eosinophils Increase Neuron Branching in Human and Murine Skin and In Vitro. *Plos ONE* 2011; 6: 22029.
- Matsuura H., Ishiguro A., Hiroyuki A. et al. Elevation of plasma eotaxin levels in children with food allergy. *Jpn J Clin Immunol* 2009; 32: 3: 180–185.
- Owczarek W., Palpinska M., Targowski T. et al. Analysis of eotaxin 1/CCL11, eotaxin 2/CCL24 and eotaxin 3/CCL26 expression in lesional and non-lesional skin of patients with atopical dermatitis. *Cytokine* 2010; 50: 181–185.
- Louten J., Boniface K., de Waal Malefyt R. Development and function of TH17 cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 5: 1004–1011.
- Commins S., Borish L., Steinke J. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 2: 53–72.
- Koga C., Kabashima K., Shiraishi N et al. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopical dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2625–2630.
- Nogales K.E., Zaba L.C., Guttman-Yassky E. et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte response pathways. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1092–1102.
- Hayashida S., Uchi H., Moroi Y., Furue M. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopical dermatitis. *J Dermatol Sci* 2011; 61: 3: 180–186.
- Nogales K.E., Zaba L.C., Shemer A. et al. IL-22 — producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopical dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1244–1252.
- Duhen T., Geiger R., Jarrossay D. et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 857–863.
- Wolk K., Witte E., Witte K. et al. Biology of interleukin 22. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 17–31.
- Li A.G., Wang D., Feng X.H., Wang X.J. Latent TGF $\beta$ 1 overexpression in keratinocytes results in a severe psoriasis-like skin disorder. *EMBO J* 2004; 23: 1770–1781.
- Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Чусляева А.А., Пампура А.Н. Особенности цитокинового профиля у детей раннего возраста с множественной непереносимостью пищевых белков. *Рос аллергол журн* 2012; 5: 76–80. (Varlamov E.E., Vinogradova T.V., Chuslyayeva A.A., Pampura A.N. Features of the cytokine profile in infants with multiple food protein intolerance. *Ros Allergol Zhurn* 2012; 5: 76–80.)
- Chen W., Jin W., Hardegen N. et al. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF- $\beta$  induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med* 2003; 198: 1875–1886.
- Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Чусляева А.А. и др. Биомаркеры аллергического воспаления и тяжесть atopического дерматита у детей. *Рос аллергол журн* 2012; 5: 31–35. (Varlamov E.E., Vinogradova T.V., Chuslyayeva A.A. et al. Biomarkers allergic inflammation and severity of atopical dermatitis at children. *Ros Allergol Zhurn* 2012; 5: 31–35.)
- Jutel M., Akdis M., Budak F. et al. IL-10 and TGF- $\beta$  cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy.

- Eur J Immunol 2003; 33: 1205—1214.
25. Souwer Y., Szegedi K., Kapsenberg M. et al. IL-17 and IL-22 in atopical allergic disease. Current Opinion Immunol 2010; 22: 821—826.
26. Guttman-Yassky E., Nogales K., Krueger J. Contrasting pathogenesis of atopical dermatitis and psoriasis — Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 1420—1432.
27. Чусляева А.А., Виноградова Т.В., Сухоруков В.С., Пампура А.Н. Уровень IL-17 и IL-22 в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 5: 99—102. (Chuslyayeva A.A., Vinogradova T.V., Sukhorukov V.S., Pampura A.N. Serum IL-17 and IL-22 levels in children with atopical dermatitis. Ros Vestn Perinatol I Pediatr 2012; 5: 99—102.)

Поступила 13.11.13

**13 мая 2014 года состоится ежегодная  
IV Московская региональная Конференция  
«Детская аллергология: от науки к практике»**

**Место проведения: г. Москва, Павловская ул., д.6  
Театриум на Серпуховке  
Организаторы:**

Департамент здравоохранения г. Москвы;  
Министерство здравоохранения Московской области;  
Союз детских аллергологов;

В рамках конференции будут проведены лекции и научно-практические семинары по наиболее актуальным проблемам детской аллергологии:

- пищевая аллергия у детей раннего и старшего возраста;
- анафилаксия у детей;
- современная аллергодиагностика;
- современные подходы к лечению бронхиальной астмы и аллергических ринитов;
- лечение тяжелых форм atopического дерматита;
- аллергические заболевания желудочно-кишечного тракта;
- диагностика и терапия крапивницы/ангиоотека;
- оптимизация аллерген-специфической иммунотерапии;
- подходы к диагностике и лечению иммунодефицитов у детей.

**Оргкомитет:**

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2, отд. аллергологии  
Телефон: (495) 484-45-57; email: arampural@mail.ru  
Вход для всех желающих свободный