

Значение цитокинов в патогенезе atopического дерматита

Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура, В.С. Сухоруков

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

The importance of cytokines for the atopical dermatitis pathogenesis

E.E. Varlamov, A.N. Pampura, V.S. Sukhorukov

Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev, National Research Medical University
named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Атопический дерматит является хроническим воспалительным кожным заболеванием. Широкая распространенность заболевания, увеличение числа тяжелых форм определяют его высокую медико-социальную значимость. Развитие кожного воспалительного процесса у больных обусловлено сложным взаимодействием генетических механизмов, факторов окружающей среды, инфекционных агентов, дефектов кожного барьера и иммунных механизмов. В иммунопатогенезе atopического дерматита принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, T-регуляторные клетки и секретируемые ими цитокины. В настоящем обзоре изложены данные об участии ряда цитокинов в развитии иммунопатологического процесса при atopическом дерматите. Выявление особенностей патогенеза заболевания на основании оценки цитокинового профиля и установление маркеров тяжести течения является крайне актуальным направлением клинической аллергологии и иммунологии для определения не только прогноза заболевания, но и терапевтических мишеней в будущем.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, патогенез, цитокины.

Для цитирования: Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе atopического дерматита. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 28–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33

The atopical dermatitis is a chronic inflammatory skin disease. The wide disease prevalence, increase in a number of the severe forms determine its high medical and social importance. The development of the dermatic inflammatory process in the patients is caused by the complex interaction of the genetic mechanisms, environmental factors, infectious agents, defects of the skin barrier and immunologic mechanisms. The various populations of the immunocompetent cells takes participation in the atopical dermatitis immunopathogenesis: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, regulatory T-cells and cytokines secreted by them. This review states the data on the participation of a number of cytokines in the development of the immunopathological process in the presence of the atopical dermatitis. The revealing of the particularities of the disease pathogenesis based on the cytokine profile assessment and determination of the clinical course severity markers are the most relevant line of the clinical allergology and immunology for determination not only the disease prognosis but for the therapeutic targets in future as well.

Key words: children, atopical dermatitis, pathogenesis, cytokines.

For citation: Varlamov E.E., Pampura A.N., Sukhorukov V.S. The Importance of Cytokines for the Atopical Dermatitis Pathogenesis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(1): 28–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33

Атопический дерматит — хроническое воспалительное кожное заболевание; его основными характеристиками являются выраженный кожный зуд, рецидивирующее течение и, как правило, начало в раннем возрасте. В детском возрасте распространенность atopического дерматита составляет 15–30%, причем у 45% больных заболевание развивается в течение первых 6 мес жизни [1]. Широкая распростра-

ненность atopического дерматита, увеличение числа тяжелых форм, приводящих к снижению качества жизни пациентов и инвалидизации, связь с другими аллергическими и неаллергическими заболеваниями, резистентность к проводимой терапии и значительные затраты на лечение определяют его высокую медико-социальную значимость [2].

Развитие кожного воспалительного процесса у больных atopическим дерматитом обусловлено сложным взаимодействием генетических механизмов, факторов окружающей среды, инфекционных агентов, дефектов кожного барьера и иммунных механизмов [3]. В иммунопатогенезе заболевания принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, T-регуляторные клетки и секретируемые ими цитокины [4]. В настоящем обзоре изложены сведения об участии ряда цитокинов в развитии иммунопатологического процесса при atopическом дерматите; анализ роли цитокинов базируется на данных, полученных как в ходе клинических исследований, так и на различных экспериментальных моделях.

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции:

Варламов Евгений Евгеньевич — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева
ORCID: 0000-0001-5039-8473

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева
ORCID: 0000-0002-0552-6939

125412 Москва ул. Талдомская, д.2

Интерлейкин-4 (ИЛ-4)

При развитии кожного воспалительного процесса ИЛ-4 выполняет ряд функций [5]. Повышенная экспрессия ИЛ-4 в эпидермисе индуцирует развитие выраженного аллергического воспаления, которое позже реализуется в таких клинических симптомах, как зуд, интраэпидермальный отек и вторичная бактериальная инфекция [6]. ИЛ-4 вызывает супрессию генов, которые обеспечивают сохранение барьерной функции кожи, в частности генов, кодирующих филлаггрин [6] и лорикрин [7]. Кроме того, ИЛ-4 оказывает регулирующее воздействие на гены, управляющие эпидермальным хемотаксисом, ангиогенезом, кодирующие провоспалительные цитокины [8]. Н. Shang и соавт. установили, что полиморфизм гена ИЛ-4 повышает риск развития атопического дерматита у детей [9].

ИЛ-4 может препятствовать продукции белков десмосом — десмогелина и десмоколина, а также липидов, входящих в состав ламеллярных телец, что в дальнейшем нарушает целостность рогового слоя [10]. Стимулирование нормальных кератиноцитов ИЛ-4 приводит к увеличению активности сериновых протеаз, которые способствуют десквамации кожи и усилению трансэпидермальной потери воды [11]. ИЛ-4 также ослабляет экспрессию ряда антимикробных пептидов, в частности β-дефензинов, что приводит к микробному инфицированию [12]. Значение ИЛ-4 в развитии атопического дерматита также подтверждается достаточно высокой эффективностью анти-ИЛ-4 моноклональных антител в терапии атопического дерматита [12].

Интерлейкин-13 (ИЛ-13)

ИЛ-13 тропен к тем же рецепторам, что и ИЛ-4, и соответственно оказывает схожее действие [14]. Уровень экспрессии мРНК ИЛ-13 в коже положительно коррелирует с тяжестью атопического дерматита [15]. ИЛ-13 влияет на синтез белков десмосом, увеличивает инфильтрацию кожи воспалительными клетками, способствует десквамации кожи и увеличению трансэпидермальной потери воды [8, 16]. При хроническом течении атопического дерматита ИЛ-13 ответственен за появление кожного зуда [17]. Считается, что развитие кожного зуда связано с усилением роста дермальных нейропептидсекретирующих афферентных нервных волокон [18]. В экспериментах на животных моделях повышенная экспрессия ИЛ-13 в коже индуцировала появление зуда, повышение уровня IgE, инфильтрацию эозинофилами [15]. Есть данные, позволяющие предположить, что ИЛ-13 способствует развитию кожного фиброза [19]. Широкое вовлечение ИЛ-13 в патогенез атопического дерматита обосновывает применение в терапии моноклональных антител к ИЛ-13 [13, 20].

Интерлейкин-5 (ИЛ-5)

ИЛ-5 в патогенезе аллергических заболеваний отводится особое место из-за его эозинофилотропного действия. ИЛ-5 индуцирует продукцию и выход эозинофилов из костного мозга и их созревание. Действие этого цитокина связано в основном с поздними стадиями созревания эозинофилов и их активацией. ИЛ-5 пролонгирует выживаемость эозинофилов, блокируя апоптоз.

ИЛ-5 представляется основным цитокином, ответственным за эозинофилию *in vivo* [21]. Так, введение экзогенного ИЛ-5 вызывает эозинофилию *in vivo*, показанную на различных экспериментальных моделях. При исследовании мононуклеаров периферической крови пациентов с атопическим дерматитом была выявлена, повышенная продукция ИЛ-5 этими клетками по сравнению с клетками здоровых лиц группы контроля [22]. Наряду с другими цитокинами повышенный уровень ИЛ-5 выявлен и в коже пациентов с атопическим дерматитом, где его показатели коррелировала с уровнем IgE. Известно, что при атопическом дерматите отмечается повышенная продукция ИЛ-5 и повышенное содержание его в коже [23] и в сыворотке крови [24]. Вместе с тем, по другим данным, у детей с атопическим дерматитом концентрация ИЛ-5 в сыворотке может быть достоверно ниже по сравнению с детьми без аллергических заболеваний и IgE-опосредованной сенсибилизации [25].

Интерлейкин-31 (ИЛ-31)

ИЛ-31 продуцируется преимущественно Th2-клетками и в меньшей степени тучными и зрелыми дендритными клетками. У пациентов с атопическим дерматитом отмечается повышенная концентрация этого цитокина в сыворотке крови и повышенная экспрессия в поврежденной коже [26, 27]. ИЛ-31 замедляет дифференцировку кератиноцитов, что фактически приводит к редукции рогового слоя [28]. На экспериментальной животной модели продемонстрирована положительная корреляция между тяжестью атопического дерматита и концентрацией ИЛ-31 в крови [29].

ИЛ-31 играет решающую роль в развитии кожного зуда. Механизм индукции зуда пока неясен. Возможно, зуд обусловлен повышенной экспрессией рецепторов ИЛ-31 в спинальных ганглиях кожных сенсорных нейронов в результате активации нервных окончаний в коже [30]. S. Kasraie и соавт. установили, что стафилококковые эндотоксины повышают экспрессию рецепторов ИЛ-31 на моноцитах и макрофагах, тем самым повышая чувствительность данных клеток к этому цитокину [31].

Интерферон-γ (ИФН-γ)

ИФН-γ синтезируют Th1-клетки, обеспечивающие защиту от внутриклеточных патогенов путем активации фагоцитирующих клеток. ИФН-γ играет центральную роль в дифференцировке Th1-клеток [32].

ИФН- γ способствует созреванию/дифференцировке кератиноцитов, усиливает синтез керамидов, что содействует восстановлению кожного барьера [33, 34]. Снижение продукции ИФН- γ связано с колонизацией кожи *S. aureus* [34].

Вмесе с тем описано негативное влияние ИФН- γ на течение атопического дерматита. Так, в присутствии ИФН- γ кератиноциты могут стать более восприимчивыми к воздействию фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), что может индуцировать воспалительный кожный процесс [35]. Повышенная продукция ИФН- γ усиливает апоптоз кератиноцитов, что может стать причиной дисфункции барьера кожи [36].

Интерлейкин-22 (ИЛ-22)

В последнее время признана существенная роль Th22-клеток в патогенезе атопического дерматита. В очагах кожного воспаления имеет место инфильтрация Th22-клетками, и их количество коррелирует со значением индекса SCORAD [37]. I. Glocova и соавт. установили, что Th22-клетки могут активироваться транэпидермальной экспозицией аллергена [38]. Основным функциональным цитокином Th22-клеток служит ИЛ-22, который является цитокином семейства ИЛ-10, оказывающим выраженное влияние на различные клеточные субпопуляции, в особенности на эпителиальные клетки, находящиеся в очаге воспаления [39].

Высокая экспрессия ИЛ-22 в коже и сыворотке крови больных атопическим дерматитом позволяет предположить, что ИЛ-22 может играть ключевую роль в патофизиологии заболевания [40]. Н. Lou и соавт. показали, что у мышей с атопическим дерматитом повышено содержание ИЛ-22 в коже [41]. У пациентов с тяжелым дерматитом выявлена положительная корреляция между количеством продуцирующих ИЛ-22 клеток и уровнем IgE и индексом SCORAD [42].

У детей с атопическим дерматитом в сыворотке крови концентрация ИЛ-22 была в 6 раз выше по сравнению с детьми без аллергических заболеваний и IgE-опосредованной сенсибилизации. А у детей с тяжелым дерматитом (индекс SCORAD > 60 баллов) определялась концентрация ИЛ-22 в 3 раза выше по сравнению с детьми с менее выраженным поражением кожи. Стимуляция кератиноцитов ИЛ-22 угнетает экспрессию филагрина, лорикина и инволюкрина, что приводит к нарушению эпидермального барьера [43].

ИЛ-22 снижает восприимчивость к золотистому стафилококку, способствует продукции антимикробных пептидов, в частности дефензинов, кератиноцитами [44]. Вместе с тем, несмотря на повышенную концентрацию ИЛ-22, у пациентов часто отмечается вторичное кожное инфицирование. Это несоответствие может быть объяснено усиленным ингибирующим влиянием Th2-цитокинов на продукцию

антимикробных пептидов, которое превосходит воздействие ИЛ-22 [12].

Уровень ИЛ-22 зависит от возраста пациентов. Установлено, что ИЛ-22 выявлялся преимущественно у взрослых больных и в этой же группе отмечались высокие показатели концентрации данного цитокина по сравнению с детьми [45]. Имеются сведения, что усиление образования Th17-клеток, синтезирующих ИЛ-22, служит основным фактором, способствующим развитию аутоиммунного поражения ряда органов. Кроме того, в исследованиях Т. Miyagaki [46] выявлено значительное повышение концентрации ИЛ-22 в поврежденной коже и сыворотке крови взрослых пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой и получена корреляция уровня ИЛ-22 в сыворотке крови с тяжестью заболевания. Можно предположить, что у взрослых пациентов в патогенезе атопического дерматита преобладают аутоиммунные механизмы, в которых активно участвует ИЛ-22.

Интерлейкин-17 (ИЛ-17)

В развитии иммунопатологического процесса при атопическом дерматите участвуют также Th17-клетки [47]. Кроме основного цитокина ИЛ-17 (ИЛ-17А), Th17-клетки также синтезируют ИЛ-22, ИЛ-17Е, ИЛ-21, грануломоноцитарный колоние-стимулирующий фактор и, вероятно, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 [48].

Установлено, что у больных с острым течением дерматита отмечается повышение концентрации ИЛ-17 в коже и периферической крови [16]. ИЛ-17 способствует миграции клеток в очаг воспаления [49], снижает экспрессию филагрина и ферментов, участвующих в процессинге филагрина. А. Floudas и соавт. показали, что нарушение функции рецепторов ИЛ-17 у мышей приводит к повреждению филагрина и развитию тяжелого обострения атопического дерматита [50]. ИЛ-17 также ингибирует экспрессию «tight junction» протеинов (ZO)-1 и (ZO)-2, которые являются компонентами плотных соединений и десмосом [51, 52].

В противоположность острой фазе при хроническом поражении кожи экспрессия ИЛ-17 снижена. ИЛ-17 регулирует продукцию антимикробных пептидов кератиноцитами, снижение уровня ИЛ-17 приводит к уменьшению синтеза антимикробных пептидов, что может объяснить рецидивирующие бактериальные инфекции кожи у пациентов с атопическим дерматитом. В эксперименте на мышах показано, что дефицит ИЛ-17 ослабляет активацию Th2-клеток во время острой фазы воспаления [53]. Данный факт подтверждает участие ИЛ-17 в развитии Th2 воспаления в острую фазу. Вместе с тем есть данные, что ИЛ-17 снижает продукцию Th2-цитокинов. Таким образом, вопрос об индуцировании ИЛ-17 Th2 воспаления остается открытым [54].

Интерлейкин-9 (ИЛ-9)

Есть предположение, что Th9 клетки — тропная к коже супопуляция Т-клеток, которая способствует развитию атопического дерматита [55]. Есть и противоположное мнение, обосновываемое отсутствием ИЛ-9 в очагах воспаления [56].

В ряде исследований изучена роль ИЛ-9 при атопическом дерматите; установлено, что у больных экспрессия гена ИЛ-9 выше по сравнению с группой контроля. Также выявлена корреляция между экспрессией гена ИЛ-9 и тяжестью атопического дерматита [57,58]. ИЛ-9 действует как фактор роста Т-клеток, регулирует их пролиферацию и секрецию провоспалительных медиаторов.

Установлено, что полиморфизм в гене, кодирующем ИЛ-9, коррелирует с повышенным риском развития неаллергического атопического дерматита [59]. ИЛ-9 также стимулирует продукцию ИФН- γ , ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-17. Вместе с тем роль ИЛ-9 при атопическом дерматите окончательно не определена.

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β)

Одним из элементов, влияющих на дифференцировку клеток при иммунопатологических реакциях, являются Т-регуляторные клетки. Важнейший цитокин Т-регуляторных клеток — TGF- β [16]. Продуцентами этого фактора служит большое число клеток, включая стромальные, эпителиальные клетки, макрофаги, регуляторные Т-лимфоциты. В свою очередь TGF- β является регулятором дифференцировки клеток: В-лимфоцитов, НК-клеток, дендритных клеток, макрофагов, тучных клеток и гранулоцитов, но наибольшее влияние оказывает на Т-клетки. Установлено, что повышенная концентрация TGF- β отмечается преимущественно у детей с атопическим дерматитом [45]. TGF- β оказывает антипролиферативное действие на Т-клетки, а также стимулирует дифференцировку Th1-хелперов, таким образом препятствуя развитию аллергического воспаления. Это

может указывать на то, что низкая экспрессия TGF- β способствует персистенции дерматита и сохранению его во взрослом периоде.

Вместе с тем в литературе описаны провоспалительные свойства TGF- β . В исследовании А. Li и соавт. показано, что повышенная экспрессия TGF- β приводит к инфильтрации кожи тучными клетками, что в свою очередь способствует развитию кожного воспалительного процесса [60]. Кроме того, продемонстрировано повышение уровня TGF- β у детей с атопическим дерматитом тяжелого течения в сочетании с множественной непереносимостью пищевых белков [61]. Следовательно, концентрацию TGF- β в качестве прогностического маркера течения дерматита можно рассматривать, только учитывая ряд других факторов: особенности клинических манифестаций, состояние эпидермального барьера, значения других иммунологических показателей.

Заключение

Изучение особенностей патогенеза атопического дерматита на основании оценки цитокинового профиля и выявление маркеров тяжести течения заболевания является крайне актуальным направлением клинической аллергологии и иммунологии для определения не только прогноза заболевания, но и терапевтических мишеней в будущем. В настоящее время проводится разработка новых методов лечения атопического дерматита с применением биологических агентов, таких как цитокины, антитела и гибридные белки [62]. Тщательное выявление значимых специфических иммунологических и воспалительных маркеров атопического дерматита может быть крайне перспективным для разработки новых лекарственных средств направленного действия, а также позволит заранее проводить отбор пациентов, которым необходимо лечение определенными препаратами. Это существенно повысит эффективность терапии, даст возможность разработать персонализированные подходы к диагностике и лечению данного хронического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит. М: ГЭОТАР-Медиа 2014; 160. [Al'banova V.I., Pampura A.N. Atopic dermatitis. Moscow: GEOTAR-Media 2014; 160. (in Russ)]
2. Елисютин О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гудима Г.О. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите. Рос аллерг журн 2015; 1: 3–14. [Elisjutina O.G., Fedenko E.S., Boldyreva M.N., Gudima G.O. Features of immune response and the role of some cytokines in atopic dermatitis. Ros allerg zhurn 2015; 1: 3–14. (in Russ)]
3. Bieber Th. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. Allergy 2012; 67: 1475–1482. DOI: 10.1111/all.12049
4. Harris V.R., Cooper A.J. Atopic dermatitis: the new frontier. Med J Aust 2017; 207(8): 351–356. DOI: 10.5694/mja17.00463
5. Matsunaga M.C., Yamauchi P.S. IL-4 and IL-13 Inhibition in Atopic Dermatitis. J Drugs Dermatol 2016; 15(8): 925–929.
6. Kamsteeg M., Bergers M., de Boer, R., Zeeuwen P.L., Hato S.V. et al. Type 2 helper T-cell cytokines induce morphologic and molecular characteristics of atopic dermatitis in human skin equivalent. Am J Pathol 2011; 178: 2091–2099. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.01.037
7. Bao L., Mohan G.C., Alexander J.B., Doo C., Shen K., Bao J., Chan L.S. 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. DOI: 10.1177/1753425917732823
8. 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: rel-

- evant in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Cytokine* 2013; 61(2): 419–425. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.10.031
9. Shang H., Cao X.L., Wan Y.J., Meng J., Guo L.H. IL-4 Gene Polymorphism May Contribute to an Increased Risk of Atopic Dermatitis in Children. *Dis Markers* 2016; 2016: 1021942. DOI: 10.1155/2016/1021942
 10. Totsuka A., Otori-Miyake M., Kawashima M., Yagi J., Tsunemi Y. 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. DOI: 10.1684/ejd.2017.2985
 11. Morizane S., Yamasaki K., Kajita A., Ikeda K., Zhan M. et al. TH2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 259–261. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.03.006
 12. Yamasaki K., Gallo R.L. Antimicrobial peptides in human skin disease. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 11–21. DOI: 10.1684/ejd.2008.0304
 13. de Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H., Reich K., Cork M., Radin A. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol* 2017; 28. DOI: 10.1111/bjd.16156
 14. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13(5): 425–437. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1298443
 15. Doran E., Cai F., Holweg C.T.J., Wong K., Brumm J., Arron J.R. Interleukin-13 in Asthma and Other Eosinophilic Disorders. *Front Med (Lausanne)* 2017; 19(4): 139. DOI: 10.3389/fmed.2017.00139
 16. Wang A.X., Xu Landén N. New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis. *IUBMB Life* 2015; 67(8): 601–610. DOI: 10.1002/iub.1405
 17. Wong L.S., Wu T., Lee C.H. Inflammatory and Noninflammatory Itch: Implications in Pathophysiology-Directed Treatments. *Int J Mol Sci* 2017; 18(7): pii: E1485. DOI: 10.3390/ijms18071485
 18. Oh M.H., Oh S.Y., Lu J., Lou H., Myers A.C. et al. TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis. *J Immunol* 2013; 191: 5371–5382. DOI: 10.4049/jimmunol.1300300
 19. Oh M.H., Oh S.Y., Yu J., Myers A.C., Leonard W.J. et al. IL-13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol* 2011; 186: 7232–7242. DOI: 10.4049/jimmunol.1100504
 20. Popovic B., Breed J., Rees D.G., Gardener M.J., Vinall L.M., Kemp B. et al. Structural Characterisation Reveals Mechanism of IL-13-Neutralising Monoclonal Antibody Tralokinumab as Inhibition of Binding to IL-13Rα1 and IL-13Rα2. *J Mol Biol* 2017; 429(2): 208–219. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.12.005
 21. Kim J.E., Kim J.S., Cho D.H., Park H.J. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 1234. DOI: 10.3390/ijms17081234
 22. Пампура А.Н., Святкина О.Б., Морозова О.В., Джальчинова В.Б., Ружицкая Е.А., Чебуркин А.А., Погомий Н.Н. Взаимосвязь уровня интерлейкина 5 с характеристиками эозинофилов у детей с atopическим дерматитом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2002; 81(5): 8–10. [Pampura A.N., Svyatkina O.B., Morozova O.V., Dzhal'chinova V.B., Ruzhickaja E.A., Cheburkin A.A., Pogomij N.N. The relationship between interleukin-5 with the characteristics of eosinophils at children with atopic dermatitis. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2002; 81(5): 8–10. (in Russ)]
 23. Jeong C., Ahn K., Rho N., Park Y.D., Lee D.Y., Lee J.H. et al. Differential in vivo cytokine mRNA expression in lesional skin of intrinsic vs. extrinsic atopic dermatitis patients using semiquantitative RT-PCR. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1717–1724. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2003.01782.x
 24. Gürkan A., Yücel A.A., Sönmez C., Keleş Ş., Bostancı İ. Serum Cytokine Profiles in Infants with Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovenereol Croat* 2016; 24(4): 268–273.
 25. Виноградова Т.В., Чусляева А.А., Варламов Е.Е., Ружицкая Е.А., Сухоруков В.С., Пампура А.Н. Современная оценка цитокинового статуса детей при atopическом дерматите. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 59(1): 82–87. [Vinogradova T.V., Chusljaeva A.A., Varlamov E.E., Ruzhickaja E.A., Suhorukov V.S., Pampura A.N. Recent evaluation of cytokine status of children with atopic dermatitis. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2014; 59(1): 82–87. (in Russ)]
 26. Nygaard U., Hvid M., Johansen C., Buchner M., Fölster-Holst R., Deleuran M. Vestergaard C4. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2016; 30(11): 1930–1938. DOI: 10.1111/jdv.13679
 27. Szegedi K., Kremer A.E., Kezic S., Teunissen M.B., Bos J.D. et al. Increased frequencies of IL-31-producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin. *Exp Dermatol* 2012; 21: 431–436. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2012.01487.x
 28. Cornelissen C., Marquardt Y., Czaja K., Wenzel J., Frank J. et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 426–433. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.10.042
 29. Marsella R., Ahrens K., Sanford R. Investigation of the correlation of serum IL-31 with severity of dermatitis in an experimental model of canine atopic dermatitis using beagle dogs. *Vet Dermatol* 2017; 28: 441–442. DOI: 10.1111/vde.12500
 30. Furue M., Yamamura K., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy* 2017. DOI: 10.1111/all.13239
 31. Kasraie S., Niebuhr M., Werfel T. Interleukin (IL)231 activates signal transducer and activator of transcription (STAT)21, STAT-5 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 and down-regulates IL-12p40 production in activated human macrophages. *Allergy* 2013; 68: 739–747. DOI: 10.1111/all.12152
 32. Nakayama S., Kanno Y., Takahashi H., Jankovic D., Lu K.T. et al. Early Th1 cell differentiation is marked by a Th cell-like transition. *Immunity* 2011; 35: 919–931. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.11.012
 33. 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: 25–35. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2012.07.004
 34. 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. DOI: 10.1517/14712598.2016.1135898
 35. Johnson-Huang L.M., Suarez-Farinas M., Pierson K.C., Fuentes-Duculan J., Cueto I. et al. A single intradermal injection of IFN-gamma induces an inflammatory state in both non-lesional psoriatic and healthy skin. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1177–1187. DOI: 10.1038/jid.2011.458
 36. Di Bari F. Atopic dermatitis and alpha-chemokines. *Clin Ter* 2015; 166(3): 182–187. DOI: 10.7417/T.2015.1852. DOI: 10.7417/T.2015.1852
 37. Nograles K.E., Zaba L.C., Shemer A., Fuentes-Duculan J., Cardinale I. et al. IL-22-producing T22 T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1244–1252. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.03.041

38. Glocova I., Brück J., Geisel J., Müller-Hermelink E., Widmaier K., Yazdi A.S. et al. Induction of skin-pathogenic Th22 cells by epicutaneous allergen exposure. *J Dermatol Sci* 2017; 87(3): 268–277. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.06.006
39. Souwer Y., Szegedi K., Kapsenberg M. et al. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. *Curr Opin Immunol* 2010; 22: 821–826. DOI: 10.1016/j.coi.2010.10.013
40. Hayashida S., Uchi H., Takeuchi S., Esaki H., Moroi Y. et al. Significant correlation of serum IL-22 levels with CCL17 levels in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2011; 61: 78–79. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2010.08.013
41. Lou H., Lu J., Choi E.B., Oh M.H., Jeong M., Barmettler S., Zhu Z., Zheng T. Expression of IL-22 in the Skin Causes Th2-Biased Immunity, Epidermal Barrier Dysfunction, and Pruritus via Stimulating Epithelial Th2 Cytokines and the GRP Pathway. *J Immunol* 2017; 198(7): 2543–2555. DOI: 10.4049/jimmunol.1600126
42. Czarnowicki T., Gonzalez J., Shemer A., Malajian D., Xu H., Zheng X. et al. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(1): 104–115. e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.020
43. Sabat R., Ouyang W., Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 21–38. DOI: 10.1038/nrd4176
44. Malhotra N., Yoon J., Leyva-Castillo J.M., Galand C., Archer N., Miller L.S., Geha R.S. IL-22 derived from $\gamma\delta$ T cells restricts *Staphylococcus aureus* infection of mechanically injured skin. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(4): 1098–1107.e DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.001
45. Варламов Е.Е., Елисюткина О.Г., Виноградова Т.В., Феденко Е.С., Пампура А.Н. Патогенетические особенности цитокинового профиля у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от возраста. *Рос аллергол журн* 2016; 4–5: 37–42. [Varlamov E.E., Elisjutina O.G., Vinogradova T.V., Fedenko E.S., Pampura A.N. Pathogenesis specificity of cytokine profile in atopic dermatitis patients depending on the age. *Ros allergol zhurn* 2016; 4–5: 37–42. (in Russ)]
46. Miyagaki T., Sugaya M., Suga H., Kamata M., Ohmatsu H., Fujita H. et al. IL-22, but Not IL-17, Dominant Environment in Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 7529–7538. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-1192 Zhou F., Lauretti E., di Meco A., Ciric B., Gonnella P. et al. Intravenous transfer of apoptotic cell-treated dendritic cells leads to immune tolerance by blocking Th17 cell activity. *Immunobiol* 2013; 218: 1069–1076.
47. Qu N., Xu M., Mizoguchi I., Furusawa J., Kaneko K., Watanabe K. et al. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 968549. DOI: 10.1155/2013/968549
48. 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. DOI: 10.1177/1203475417697651
49. Floudas A., Saunders S.P., Moran T., Schwartz C., Hams E., Fitzgerald D.C. et al. IL-17 Receptor A Maintains and Protects the Skin Barrier To Prevent Allergic Skin Inflammation. *J Immunol* 2017; 199(2): 707–717. DOI: 10.4049/jimmunol.1602185
50. Gutowska-Owsiak D., Schaupp A.L., Salimi M., Selvakumar T.A., McPherson T. et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp. Dermatol* 2012; 21: 104–110. DOI: 10.4049/jimmunol.1602185
51. Yuki T., Tobiishi M., Kusaka-Kikushima A., Ota Y., Tokura Y. Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. *PLoS One* 2016; 11(9): e0161759. DOI: 10.1371/journal.pone.0161759
52. Nakajima S., Kitoh A., Egawa G., Natsuaki Y., Nakamizo S. et al. IL-17A as an inducer for Th2 immune responses in murine atopic dermatitis models. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2122–2130. DOI: 10.1371/journal.pone.0161759
53. Bogiatzi S.I., Guillot-Delost M., Cappuccio A., Bichet J.C., Chouchane-Mlik O. et al. Multiple-checkpoint inhibition of thymic stromal lymphopoietin-induced TH2 response by TH17-related cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 233–240. DOI: 10.1038/jid.2014.51
54. Han S.C., Kang G.J., Ko Y.J., Kang H.K., Moon S.W. et al. 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. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.038
55. Schlapbach C., Gehad A., Yang C., Watanabe R., Guenova E. et al. Human TH9 cells are skin-tropic and have autocrine and paracrine proinflammatory capacity. *Sci Transl Med* 2014; 6: 219ra218. DOI: 10.1186/1471-2172-13-44
56. Hamza A.M., Omar S.S., Abo El-Wafa R.A., Elatrash M.J. Expression levels of transcription factor PU.1 and interleukin-9 in atopic dermatitis and their relation to disease severity and eruption types. *Int J Dermatol* 2017; 56(5): 534–539. DOI: 10.1111/ijd.13579
57. Ma L., Xue H.B., Guan X.H., Shu C.M., Zhang J.H., Yu J. Possible pathogenic role of T helper type 9 cells and interleukin (IL)-9 in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2014; 175(1): 25–31. DOI: 10.1111/cei.12198
58. Namkung J.H., Lee J.E., Kim E., Park G.T., Yang H.S. et al. An association between IL-9 and IL-9 receptor gene polymorphisms and atopic dermatitis in a Korean population. *J Dermatol Sci* 2011; 62: 16–21. DOI: 10.1111/cei.12198
59. Li A.G., Wang D., Feng X.H., Wang X.J. Latent TGF β 1 overexpression in keratinocytes results in a severe psoriasis-like skin disorder. *EMBO J* 2004; 23: 1770–1781. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2011.01.007
60. 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., Chuslyajeva A.A., Pampura A.N. Features of the cytokine profile in infants with multiple food protein intolerance. *Ros Allergol zhurn* 2012; 5: 76–80. (in Russ)]
61. Snast I., Reiter O., Hodak E., Friedland R., Mimouni D., Leshem Y.A. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol* 2017; 2. DOI: 10.1007/s40257-017-0324-7

Поступила 14.12.17

Received on 2014.12.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.