

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-092:616.5-002

Петрищева И.В.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме: Обзор представляет информацию о причинах и основных звеньях патогенеза атопического дерматита. Обсуждается роль и рассматривается значение наследственной предрасположенности, нарушения целостности кожного покрова, расстройства нейровегетативной регуляции, нарушения обмена веществ и эндокринопатий в развитии атопического дерматита. Характеризуются изменения иммунитета с вовлечением в процесс различных иммунокомпетентных клеток и ряда биологически активных веществ. На основании современных представлений обсуждается вопрос о выделении ключевых звеньев в патогенезе атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, интерлейкины, иммунный ответ, аллергическое воспаление.

Petrishcheva I. V.

MODERN THEORIES OF THE PATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS

Summary. Article provides information on the causes and important link in the pathogenesis of atopic dermatitis. Discusses and examines the importance of hereditary predisposition, compromising the integrity of the skin, disorders of autonomic regulation, metabolism and endocrinopathies in the development of atopic dermatitis. Characterized by changes in the immune process involving various immune cells and a number of biologically active substances. On the basis of modern concepts discusses identifying the key elements in the pathogenesis of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, interleukins, immune response, allergic inflammation.

Введение. Всеобщий интерес у исследователей к патогенезу атопического дерматита и роли иммунных нарушений в развитии данного патологического процесса возник еще в начале двадцатого века после введения К.А. Cooke и А.Ф. Соса термина «атопия». Он применялся для определения изменения реактивности у пациентов, страдающих крапивницей, аллергическими отеками, бронхиальной астмой. В переводе с греческого «атопия» означает странность и необычность. Позднее F. Wise и M.B. Sulzberger ввели термин «атопический дерматит» для обозначения нейродермита или распространенного зуда с сопутствующей лихенификацией. Впоследствии был использован термин «локализованный и диссеминированный нейродермит», который широко применялся в дерматологических сообществах ученых разных стран. Одни исследователи видели основу нарушений в патологии нейроэндокринной системы, другие придавали основное значение аллергической природе заболевания.

Всеобщее распространение учения об этиологии и патогенезе атопического дерматита было отражено во многих монографиях и специальных руководствах разных исследователей всего земного шара[3].

В семидесятых годах 20 века К. Ishizaka и S.G.O. Johansson доказали главную роль IgE в патогенезе атопического дерматита, а в 1975 году D.G. Marsh впервые попытался описать врожденный иммунитет при атопии. В восьмидесятые годы 20 века J. Perus представляет данную патологию в виде аллергической реакции немедленного типа. В семидесятых годах двадцатого века атопический дерматит и относящиеся к нему хронические поражения кожи аллергического генеза были внесены в международную классификацию болезней. В девяностых годах прошлого века В. Wuthrich предложил рассматривать атопический дерматит как комплекс симптомов, проявляющейся аллергии, связанной с генетической предрасположенностью к гиперпродукции цитокинов и IgE. Эту теорию поддерживает большинство иммунологов и аллергологов. Первые учения об этиопатогенезе атопии нашли свое отражение в фундаментальных трудах Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутовой, Е.И. Шахтмейстера. Они

представляли атопию в виде аллергического полиэтиологического заболевания с генетической предрасположенностью, нарушением иммунного статуса и обязательным вовлечением в процесс нервной и эндокринной систем. В настоящее же время атопический дерматит рассматривается как самостоятельная нозологическая единица, в основе которой лежит иммунная теория патогенетического механизма, а для диагностики данной патологии используются как обязательные, так и дополнительные диагностические признаки [8, 11, 13]. Нужно отметить, что на сегодняшний день используемые термины «нейродермит» и «детская экзема» являются вариантами атопии, представляющие возрастные изменения реактивности и резистентности организма.

Основными патогенетическими звеньями атопического дерматита считаются: наследственная предрасположенность, нарушение целостности кожного покрова, расстройство нейровегетативной регуляции, нарушения обмена веществ и эндокринопатии, иммунное воспаление с вовлечением в процесс различных иммунокомпетентных клеток и ряда биологически активных веществ [1, 2, 4, 5, 10, 17].

В запуск молекулярных механизмов атопии вовлечено значительное число генов. Ген, расположенный в хромосоме 11q13, кодирует β -цепь высокоаффинного рецептора для IgE и оказывает регуляторное воздействие на продукцию IgE у пациентов с атопическим дерматитом. В последние годы подтверждается гипотеза о том, что ген Fc ϵ RI β детерминирует синтез двух белков, выполняющих разные функции. Один вариант представляет собой классическую Fc ϵ RI β -цепь, в то время как другой (β T) предотвращает поверхностную экспрессию Fc ϵ RI, ингибируя созревание Fc ϵ RI α -цепи. Ген, кодирующий γ -цепь IgE-рецептора (Fc ϵ RI γ), расположен в хромосоме 1q23.

В настоящее время идентифицированы гены-кандидаты, контролирующие активность Т-лимфоцитов и дифференцировку Th2-типа, а также кодирующие синтез цитокинов Th2-типа, хемокинов и их рецепторов [5]. Генетическая предрасположенность функционирования иммунной системы при атопическом дерматите проявляется сниженной Т-супрессией, приводящей к гиперактивности Т-хелперов. Они, в свою очередь, при антигенной стимуляции дифференцируются с преобладанием Т-хелперов 2 типа с соответствующим цитокиновым профилем в виде IL-4, IL-5, влияющих на продукцию аллергенспецифических антител, таких как IgE и IFN- γ [45]. У «неатопиков» та же самая антигенная стимуляция обеспечивает сбалансированную дифференцировку в Th1-лимфоциты и Th2-лимфоциты.

Известно, что Th1-клетки являются протективными в отношении аллергии, поскольку секретируют IFN- γ , TNF- α и IL-2, активирующие клеточный иммунный ответ. Th2-лимфоциты напротив продуцируют IL-4, IL-5, IL-13, участвующие в формировании гуморального иммунного ответа и регуляции функций эозинофилов. Однако IL-4 подавляет продукцию IFN- γ , активирующего фагоцитоз, способствуя повышенному синтезу IgE и переходу заболевания в хроническую форму [24, 47].

Антигенпрезентирующие дендритные клетки с помощью цитокинов, таких как стволовой клеточный фактор (SCF), фактор некроза опухолей (TNF- α), трансформирующий фактор роста (TGF) передают сигнал на Т-лимфоциты. Однако все сигналы Т- и В-лимфоцитов требуют процессинга и презентации антигена с использованием специальных костимуляторных молекул. Трансформация антигена в иммуногенную форму обусловлена его способностью связываться в цитоплазме антигенпрезентирующих клеток с молекулами HLAII. Для активации иммунокомпетентных клеток необходим дополнительный костимулирующий сигнал, формирующийся при взаимодействии костимуляторной молекулы CD28 на Т-лимфоцитах и лиганда CD80/D86 на антигенпрезентирующих клетках.

Получены данные, что ген, расположенный в хромосоме 3q21, кодирует костимуляторные молекулы CD-80 (B7-1) и CD-86 (B7-2) [16]. Определены локусы IL-4 и IL-13 (хромосома 5q), а также их полиморфных рецепторов (хромосома 16 и хромосома 10), взаимодействующих с эпителиальными клетками кожи, фибробластами, Т- и В-лимфоцитами [16]. Цитокин IL-13, ген которого локализован в хромосоме 5q31-33, при атопическом дерматите является фактором роста В-лимфоцитов. Он влияет на биосинтез IgE и экспрессию адгезив-

ных молекул, снижает биосинтез INF- γ , который активизирует макрофаги, усиливает экспрессию HLA II, ингибирует активность Th2-типа. В хромосоме 12q14-q24-33 расположены гены INF- γ и SCF, оказывающие влияние на рост тучных клеток, а синтез INF- γ кодируется двумя генами, расположенными в 10 и 12 хромосомах.

Хромосома 5q31-33 содержит кластер семейства генов цитокинов в виде IL-13, IL-4, IL-5, которые синтезируются Th2-клетками. Экспрессия гена IL-4 имеет большое значение в стадию обострения атопического дерматита, так как при его участии происходит прекращение синтеза IgM и начинают синтезироваться IgE и IgG4.

В хромосоме 17q11.2 имеется ген, кодирующий синтез CC-хемокинов, они играют роль хемоаттрактантов для Т-лимфоцитов и моноцитов.

Многие современные генетические исследования предполагают связь атопического дерматита и псориаза, так как они имеют общие локусы на хромосомах 1q21 и 17q25, кодирующие ороговение кожи [19, 53, 55]. Предполагают схожесть генов атопического дерматита и болезни Крона, что подтверждается разнообразными изменениями со стороны кожи [27].

В последние годы получены данные, свидетельствующие о процессах распознавания антигенов, проникающих через кожу и взаимодействующих с патогенраспознающими рецепторами (Toll-подобными рецепторами), которые являются частью врожденного иммунитета [21]. Многие зарубежные авторы полагают, что при атопическом дерматите в роли лиганда выступает *Staphylococcus aureus*, который активизирует TLR-2 и TLR-4 рецепторы [39]. Известно, что Toll-подобные рецепторы наделены функцией опознавания разнообразных молекулярных паттернов микроорганизмов, лиганд поврежденных тканей организма: гиалуроновая кислота, белки теплового шока, фибриноген и многие другие, осуществляющих передачу внутриклеточных активационных сигналов [25, 49]. Всего к настоящему времени описано 11 типов рецепторов из семейства молекул TLRs, которым отводится значимая роль в инициации воспалительного процесса [9, 12]. В случае усиления функциональной активности рецепторов возрастает риск перехода в хроническую форму патологического процесса, угнетения иммунной активности в виде соединительно-тканной патологии и системных нарушений при атопическом дерматите [43, 44]. Имеются данные о том, что не только макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки имеют Toll-подобные рецепторы, но Т- и В-лимфоциты. Лигандами для рецепторов являются липопротеин, липосахариды, флагеллин, зимозан микроорганизмов [36, 56]. Установлено, что кератиноциты также экспрессируют Toll-подобные рецепторы, которые изменяются по мере продвижения клеток кожи от базального к роговому слою [41]. Toll-подобные рецепторы после взаимодействия с лигандом структурно изменяются и осуществляют передачу сигнала к ядру клетки, что влечет за собой транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и стимулирующих молекул с последующей их активацией [15]. Полученные данные подтверждают разнообразные функции Toll-подобных рецепторов, которые еще необходимо исследовать для получения новых сведений о механизмах патогенеза атопии [6].

Генетические нарушения в патогенезе атопического дерматита не вызывают сомнений, но в настоящее время нет данных о главном локусе, отвечающем за проявления симптомов болезни, а механизм наследования атопического дерматита до конца не изучен. Кроме того, генетические нарушения не дают объяснений темпов роста заболевания в последние годы, следовательно, значимую роль в патогенезе атопического дерматита играют факторы окружающей среды [33].

Генетически обусловленное нарушение кератинизации рогового слоя у пациентов с атопическим дерматитом ведет к неспособности его удерживать воду [35, 42]. На измененный эпидермис действуют внешние повреждающие факторы, вызывая его сенсibilизацию, воспаление и увеличивают восприимчивость к инфекционным агентам [18, 23]. Воспалительные процессы в эпидермисе влекут нарушения дифференцировки клеток рогового слоя с включением в процесс сальных желез, приводя к их гипоплазии и закупорке выводных протоков, вследствие чего усугубляется сухость кожи, а наиболее ранним и специфичным гистологическим признаком атопического дерматита является спонгиоз в области устья волося-

ных фолликулов [29, 31]. Таким образом, генетические нарушения кератинизации и наличие предрасположенности к атопии, несомненно, приведут к возникновению и развитию атопического дерматита. Некоторые исследования показывают, что барьерная функция эпидермального слоя зависит от расы: у европейцев и африканцев атопический дерматит чаще осложняется вторичной инфекцией [34, 40].

В норме формирование рогового слоя клеток происходит при дефосфорилировании с расщеплением крупных молекул профилаггина и высвобождением молекулы филаггина, который является цитоскелетом кератина и участвует в уплощении кератиноцитов в верхнем слое кожи, определяя функцию эпидермального барьера [20, 25]. Обезвоживание рогового слоя и накопление продуктов распада филаггина в виде карбоновой и трансурокановой кислот увеличивают pH рогового слоя, что приводит к нарушению барьерной функции кожи, запуску иммунного воспаления, увеличению темпов роста золотистого стафилококка [23, 26, 28]. В коже существует второй барьер, созданный из мембран зернистого слоя кератиноцитов, представленных плотными соединениями, состоящими из комплекса белков, которые контролируют прохождение воды, ионов и растворенных веществ через парацеллюлярные пути [46].

Под действием медиаторов острой фазы воспаления в эпидермис привлекаются дендритные эпителиальные клетки, инициирующие формирование хронической стадии атопического дерматита, характеризующейся смещением Th2-типа в сторону Th1-типа и повышенной продукцией INF- γ , IL-2, IL-12. В то же время провоспалительные цитокины IL-5, IL-6, IL-8 и другие хемокины усиливают миграцию эозинофилов и макрофагов в очаг воспаления, что определяет темп хронизации аллергического воспаления в коже [1, 24].

Следует также сказать об участии кератиноцитов в цитокинопосредованных механизмах воспаления. В частности, известно, что при секреции INF- γ , TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8 кератиноциты повышают секрецию хемокинов, IL-1 β , IL-6, IL-18, что приводит к инфильтрации кожи иммунокомпетентными клетками с последующей их активацией. Также на кератиноцитах имеется избыточная экспрессия растворимых эпидермальных факторов роста, запускающих высвобождение моноцитарного хемотаксического протеина-1, IL-10 и IL-8. Указанные сдвиги сопровождаются интенсивным зудом и экскориациями. Кроме того, IL-8 может синтезироваться макрофагами и фибробластами, стимулируя хемотаксис нейтрофилов и активируя синтез ферментов нейтрофилов, участвующих в воспалительном ответе.

При постоянной механической стимуляции клетки эпидермиса в больших количествах экспрессируют провоспалительные цитокины: TNF- α и IL-1 β . В результате образуется порочный круг: интенсивный зуд приводит к усилению воспаления кожи, а воспаление - к повреждению рогового слоя и водно-липидной пленки, усиливающие сухость, шелушение и зуд кожи [26]. Кератиноциты, подвергающиеся апоптозу, также высвобождают хемотаксические факторы, усиливающие миграцию в эпидермис большого количества Т-лимфоцитов, которые продуцируют INF- γ и Fas-антигены в очаге поражения кожи. Последний выполняет функцию рецептора для сигналов апоптоза. В настоящее время доказано, что цитокиновая микросреда играет решающую роль в активации антигенпрезентирующих клеток Лангерганса [2].

Остается открытым вопрос о первопричинности иммунологических изменений или барьерных нарушений кожи в инициации атопического дерматита.

При атопическом дерматите преобладает парасимпатическое звено вегетативной регуляции. Белый дермографизм и извращенная реакция на внутрикожное введение ацетилхолина являются характерными для атопии. В основе этих изменений лежит биохимический дефект, суть которого во многом не ясна. Измененная реактивность объясняется неустойчивыми адренергическими влияниями, как результат врожденной блокады β -адренергических рецепторов, проявляющаяся нарушениями в синтезе циклического аденозинмонофосфата [2]. Поэтому изменение вегетативной иннервации может приводить к модификации иммунного ответа. Кроме того выявлено, что тучные клетки и эозинофилы при стрессе оказывают патогенные эффекты на кожу [7, 22].

Таким образом, в развитии атопического дерматита участвуют не только специфические (иммунные), но и неспецифические (не иммунные) механизмы. Они совместно определяют реакцию кожи на действие триггерных факторов, выражающуюся в особенностях иммунного ответа и гиперреактивности [1, 4].

В последние годы доказана роль микробного фактора в патогенезе атопического дерматита [14, 18]. Более чем у 90% пациентов в хронических очагах поражения кожи выявляется *Staphylococcus aureus*. На участках экссудации и мокнутия количество микроорганизмов может достигать 1×10^7 на 1 см^2 . Токсины, секретируемые *S. aureus*, являются суперантигенами, которые стимулируют одновременно несколько звеньев иммунного ответа. Связываясь с β -цепью Т-клеточного рецептора и HLAII они активируют целое семейство клонов Т-лимфоцитов, что приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов и усиливает реакции аллергического воспаления [52]. Бактериальная колонизация кожи *S. aureus* и высвобождение энтеротоксинов — одна из причин формирования резистентности к стероидной терапии у пациентов с атопическим дерматитом [18, 23, 54]. В опытах *in vitro* установлено, что стимуляция мононуклеаров периферической крови стафилококковым суперантигеном приводит к повышению экспрессии глюкокортикоидного рецептора- β , ингибирующего действие глюкокортикостероидов. Кроме того, у больных атопическим дерматитом повышен уровень антимикробных пептидов (α -дефензинов и калицидина).

Наряду с *S. aureus* мощным триггером аллергического воспаления являются дрожжевые грибы *Pityrosporum ovale*, *Candida albicans* и *Trichophyton*. Они способны индуцировать реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Кожа пациентов с атопическим дерматитом также подвержена вирусным инфекциям, чаще всего вирусу *Herpes simplex* [48].

Иммунный ответ, первично индуцированный аллергенами окружающей среды, может поддерживаться аутоантигенами. Они обнаружены в иммунных комплексах с IgE в сыворотке крови пациентов, страдающих атопическим дерматитом. Предполагают, что аутоаллергены, высвобождаемые из поврежденных тканей, могут индуцировать иммунные реакции с участием тучных клеток, базофилов, Т-клеток и IgE [51].

В последние десятилетия были получены новые данные, свидетельствующие о том, что кожа выполняет функцию не только механического барьера, но и подобно тимусу является местом, где созревают некоторые типы иммунных клеток и протекают иммунологические реакции. Наряду с лимфоцитами к иммунной системе кожи в настоящее время относят нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, клетки Лангерганса и кератиноциты. Значительная роль отводится меланоцитам кожи, поскольку, как и кератиноциты, они синтезируют ряд цитокинов (IL-1 β , IL-3, IL-6, TNF- α , TGF), которые являются медиаторами иммунного ответа в коже [7].

Большое значение в патогенезе атопического дерматита имеет IL-1 β , участвуя в иммунологических и воспалительных реакциях [10]. Синтезируется фибробластами, клетками Лангерганса, макрофагами, кератиноцитами, В-лимфоцитами в коже. IL-1 β влияет на хемотаксис Т-лимфоцитов, экспрессию IL-2, увеличивает активность макрофагов и опосредованно В-лимфоцитов, активирует колониестимулирующий фактор и белки острой фазы воспаления, индуцирует лихорадку. В коже этот цитокин играет значительную роль в поддержании жизнеспособности клеток Лангерганса, участвует в экспрессии β -кератина, который влияет на гиперпролиферацию кератиноцитов.

Наибольший интерес в последние годы привлекают нарушения в клеточно-опосредованном звене иммунитета [50]. Генетическая предрасположенность функционирования иммунной системы проявляется сниженной Т-супрессией, которая приводит к гиперактивности Т-хелперов. При антигенном раздражении они дифференцируются с преобладанием Т-хелперов 2 типа, синтезируя цитокины в виде IL-4, IL-5, которые влияют на продукцию аллергенспецифических субстанций, таких как IgE и IFN- γ [45]. Процесс переключения в пользу Th2-типа происходит в лимфоидной ткани и находится под влиянием генетического контроля [2]. На ранних стадиях формирования очага воспаления при атопическом дермати-

те преобладают Th2-типа, а позже доминирующими становятся Th1-типа [47]. Доказано, что при атопическом дерматите антигенная стимуляция наивных Т-лимфоцитов сопровождается дифференцировкой в большей степени Th2-типа с соответствующим цитокиновым профилем. У «неатипиков» та же самая антигенная стимуляция обеспечивает сбалансированную дифференцировку в Th1-типа и Th2-типа. Антигенпрезентирующими клетками, Th2-типа, В-лимфоцитами, кератиноцитами в больших количествах синтезируется цитокин IL-10, регулирующий баланс между Th1-типа и Th2-типа и приводящий к формированию толерантности в иммунной системе [58]. IL-10 угнетает продукцию IL-1 β , IL-2, IL-3, IFN- γ , TNF- α и клеточный иммунный ответ, также способен стимулировать тучные клетки и подавлять презентацию антигена В-лимфоцитами и макрофагами [58]. Известно, что Th1-клетки являются протективными в отношении аллергии, поскольку секретируют IFN- γ , TNF- α и IL-2, активирующие клеточный иммунный ответ. Th2-лимфоциты, напротив, продуцируют IL-4, IL-5, IL-13, участвующие в формировании гуморального иммунного ответа и регуляции функций эозинофилов. IL-4 также синтезируется активированными кератиноцитами, опосредованно влияя на функциональную способность Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток, эпителия и клеток Лангерганса, усиливает экспрессию рецепторов для IgE, модулирует воспалительные реакции, активируя Т-хелперы, обладает противоопухолевой активностью. Так IL-4 и IL-13 переключают В-лимфоциты на синтез IgE, который взаимодействует с мембраной тучных клеток и базофилов, вызывая высвобождение биологически активных веществ в виде гистамина, серотонина и других. Однако IL-4 подавляет продукцию IFN- γ , активирующего фагоцитоз, и способствует повышенному синтезу IgE, а IL-5 стимулирует эндотелиальную адгезию эозинофилов, тем самым, способствуя хронизации кожного процесса [24, 47].

Важным маркером атопии является генетически детерминированный высокий уровень IgE, который обнаруживается приблизительно у 75-80% пациентов, страдающих атопическим дерматитом. Гиперпродукция IgE может вызвать аутоиммунные явления, а содержание общего IgE отражает степень атопических изменений. Однако воспалительные поражения кожи могут развиваться и без участия IgE. По данным литературы приблизительно у 25% больных с атопическим дерматитом уровень IgE не превышает показатели нормы [2].

Одним из наиболее значимых и мало изученных цитокинов является IL-17 α , синтезируясь Т-клетками 17 типа, он усиливает кожное воспаление и увеличивает синтез IL-6, IL-8 и принимает участие в аутоиммунных процессах [32, 37, 38, 57].

Важную роль в патогенезе атопии играют нейрпептиды, лейкотриены, тучные клетки, эозинофилы, кератиноциты, нарушение фагоцитоза и барьерной функции кожи. В эпидермисе пациентов с атопическим дерматитом обнаружено повышенное количество клеток Лангерганса, несущих IgE-антитела и экспрессирующих рецептор для IgE (Fc ϵ RI). Клетки Лангерганса больных атопией имеют большую плотность высокоаффинных рецепторов для IgE по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, в очагах поражения кожи у пациентов с атопическим дерматитом количество Fc ϵ RI на клетках Лангерганса значительно больше, чем в здоровой коже. Эпидермальные дендритные клетки экспрессируют на своей поверхности костимуляторные молекулы CD80и D86, а также молекулы HLA I и HLA II классов.

Снижение активности клеточных и гуморальных механизмов иммунитета при атопическом дерматите, нарушение барьерных свойств кожи и генетической предрасположенности приводят к тому, что у пациентов с атопическим дерматитом легче развиваются как системные, так и местные кожные инфекционные процессы, вызываемые вирусами, бактериями и грибами. Они, в свою очередь, оказывают непосредственное влияние на тяжесть заболевания, частоту обострений и возникновение осложнений.

Литература:

1. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. - М. Союз педиатров России, 2004. – С. 10—11.
2. Атопический дерматит у детей. / Н.Г. Короткий [и др.] // . - Тверь : Триада, 2003. – С. 42— 72.

3. Атопический дерматит у детей: руководство для врачей / Под общ.ред. Н.Г. Короткого – Тверь : Триада. – 2003. – 238 с.
4. Баранов А.А. Аллергология и иммунология / Р.М. Хаитов— М. : Союз педиатров России, 2011. – С. 15 — 75.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2002. – С. 2-58.
6. Катунина О.Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии / О.Р. Катунина // Вестн. дерматол. и венерол. – 2011. – № 2. – С. 18-25.
7. Кожа как орган иммунной системы. / Т.Э. Боровик [и др.] // Педиатрия. – 2010. – №2. – С. 10-18.
8. Коненков В.И. Иммуногенетический анализ распределения типовых иммунопатологических синдромов у больных атопическим дерматитом с различными вариантами течения болезни / В.И. Коненков, Н.Н. Свечникова, Е.В. Флек // Вестн. дерматол. и венерол. – 2003. – № 2. – С. 24-27.
9. Кукало С. В. Новые подходы к лечению пиодермии / С.В. Кукало, А.В. Блахина, В.Ю. Уджуху // Вестник последипломного медицинского образования. – 2009. – №2. – С. 11-13.
10. Рыбалкина Е.Г. Трансдукция сигнала интерлейкина-1 в процессах взаимодействия нервной и иммунной систем организма / Е.Г. Рыбалкина, Е.А. Корнева // Вестн. Рос.акад. мед наук. – 2005. – №7. – С. 3-8.
11. Самцов А.В. Кожные и венерические болезни /А.В. Самцов, В.В. Барбинов // . – СПб : ЭЛБИ. – 2002. – 314 с.
12. Сорокина Е.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе некоторых дерматозов / Е.В. Сорокина, С.А. Масюкова // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 5. – С. 13-16.
13. Структурная организация мембран лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом по данным флюоресцентного зондирования / В.Н. Прохоренко [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2002. – № 2. – С. 30-32.
14. Текучева Л.В. Мониторинг стафилококковой микрофлоры у больных атопическим дерматитом / Л.В. Текучева, Е.В. Зайцева, В.Г. Арзуманян // Вестн. дерматол. и венерол. 2006. – №5. – С. 69-72.
15. Atopic dermatitis : a disease caused by innate immune defects? / A. De Benedetto [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129. – P. 14-30.
16. Barnes K.C. An update on the genetics of atopic dermatitis : scratching the surface in 2009 / K.C. Barnes // J. Allergy Clin. – 2010. – Vol. 125. – P. 16-29.
17. Bellonia B. Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema / B. Bellonia, C. Andresa, M. Ollert // Current Opinion in Allergy and Clin. Immunology. – 2008. Vol. 8. – P. 423-427.
18. Boguniewicz M. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications / M. Boguniewicz, D.Y.Leung // J Allergy Clin. – 2010. – Vol. 125. – P. 4-13.
19. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis / E. Guttman-Yassky [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. –Vol. 124. – P. 1235-1244.
20. Candi E. The cornified envelope : a model of cell death in the skin / E. Candi, R.Schmidt, G. Melino // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2005. – №6. – P. 328-340.
21. Clark R. Old meets new : the interaction between innate and adaptive immunity / R. Clark, T.J. Kupper // Invest Dermatol. – 2005. – Vol. 125, № 4. – P. 629-37.
22. Comparative cytokine profile of human skin mast cells from two compartments strong resemblance with monocytes at baseline but induction of IL-5 by IL-4 priming. / M. Babina [et al.] // J. Leukocyte Biol. – 2004. – Vol. 75. – P. 244-252.

23. Cork M.J. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis / M.J. Cork // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 1892-1908.
24. Cytokine producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases / L.M. Johnson-Huang [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 247-256.
25. Diebold S.S. Innate antiviral responses by means of TLR7- mediated recognition of single-stranded RNA / S.S. Diebold // *Science.* – 2004. – Vol. 303, № 5663. – P. 1529-1531.
26. Elias P.M. Therapeutic implications of a barrier-based pathogenesis of atopic dermatitis / P.M. Elias // *Ann Dermatol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 245-254.
27. Esparza-Gordillo J. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis / J. Esparza-Gordillo // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41. – P. 596-601.
28. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus* / H. Miajlovic [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126. – P. 1184-1190.
29. Fallon P.G. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming / P.G. Fallon // *Nat Genet.* – 2009. – № 41. – P. 602-608.
30. Filaggrin in atopic dermatitis / G.M. O'Regan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122. – P. 689-693.
31. Filaggrin variants confer susceptibility to asthma. / W.H. McLean [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121. – P. 1294-1295.
32. Gaffen S.L. Biology of recently discovered cytokines : interleukin 17-a unique inflammatory cytokine with roles in bone biology and arthritis / S.L. Gaffen // *Arthritis Res. Ther.* – 2004. – Vol. 6(6). – P. 240-247.
33. Gao L. Polymorphisms in the myosin light chain kinase gene that confer risk of severe sepsis are associated with a lower risk of asthma / L. Gao // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119. – P. 1111-1118.
34. Gao P.S. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum / P.S. Gao // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124. – P. 507-513.
35. Howell M.D. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression / M.D. Howell // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120. – P. 150-155.
36. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated Toll-like receptor 5. / F. Hayashi [et al.] // *Nature.* – 2001. – Vol. 410. – P. 1099-1103.
37. Interleukin 17 and the interleukin 17 family member network / S.H. Huang [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2004. – Vol. 25(1). – P. 17-21.
38. Interleukin 17 family and IL 17 receptors. / T.A. Moseley [et al.] // *Cytokine Growth. Factor Rev.* – 2003. – Vol. 14(2). – P. 155-74.
39. Intrinsic alterations of proinflammatory mediators in unstimulated and TLR2 stimulated keratinocytes from atopic dermatitis patients / M. Niebuhr [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2011. – Vol. 20(6). – P. 468-72.
40. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity / J. Gupta [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121. – P. 725-730.
41. James E. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease / E. James, R. McInturff, J.K. Modlin // *J. Invest Dermatol.* – 2005. – №1. – P. 1- 8.
42. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6 / B.E. Kim [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 126. – P. 332-337.
43. Meyer T. Immune response profiles in human skin / T. Meyer, E. Stockfleth, E. Christophers // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 157, Suppl. – P. 1-7.
44. Musette P. Innate immunity: cutaneous expressions of Toll-like receptors / P. Musette, I. Auckbur, E. Begon // *Medicine/Science.* – 2006. – № 22. – P. 149-52.
45. New insights into atopic dermatitis / D.Y. Leung [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 113. – P. 651-657.
46. Niessen C.M. Tight junctions / adherensjunctions : basic structure and function / C.M. Niessen // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127. – P. 2525-532.

47. Palmer C.N. Common loss of function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / C.N. Palmer // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P. 441-446.
48. Peng W.M. Risk factors of atopic dermatitis patients for eczema herpeticum / W.M. Peng // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127. – P. 1261-1263.
49. Protecting the boundary : the sentinel role of host defense peptides in the skin / J. J. Bernard [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* – 2011. Vol. 68(13). – P. 2189-2199.
50. Roudot C. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis / C. Roudot // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – P. 179–185.
51. Salt B.H. Severe refractory atopic dermatitis in adults is highly atopic / B.H. Salt, M. Boguniewicz, D.Y. Leung // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119. – P. 508–509.
52. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to atopic dermatitis / P.M. Schlievert [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. 39–49.
53. Segre J.A. Epidermal differentiation complex yields a secret : mutations in the cornification protein filaggrin underlie ichthyosis vulgaris / J.A. Segre // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol. 126. – P. 1202–1204.
54. Superantigen profile of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis / P.M. Schlievert [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46. – P. 1562-1567.
55. S100 proteins in the epidermis. / R.L. Eckert [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2004. – Vol. 123. – P. 23–33.
56. Takeda K. Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // *Intern. Immunol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 1-14.
57. Witowski J. Interleukin 17: a mediator of inflammatory responses / J. Witowski, K. Ksiazek, A. Jorres // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2004. – Vol. 61(5). – P. 567-79.
58. Zdanov A. Structural features of the interleukin 10 family of cytokines / A. Zdanov // *Curr. Pharm. Des.* – 2004. – Vol. 10(31). – P. 3873-3884.