

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ В ГЕНАХ *IL33* И *IL37* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Свитич О.А.^{1,2}, Олисова О.Ю.², Потапова М.Б.¹, Меремьянина Е.А.^{1,3},
Рассказова Н.Д.¹, Белокопытова Е.А.¹, Солодкова А.А.¹,
Мурзина А.А.¹, Семенова И.Б.¹, Упатова А.Г.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Резюме. Атопический дерматит (АтД) является хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием, которое сопровождается сильным зудом. Ведущим механизмом развития АтД является изменение соотношения иммунного ответа Th1/Th2-клеток, что приводит к повышению синтеза медиаторов воспаления, в том числе цитокинов семейства IL-1. В данное семейство входят открытые относительно недавно IL-33 и IL-37, роль которых активно изучается в патогенезе АтД. IL-33 является эндогенным сигналом опасности и за счет индукции выработки IL-31 вызывает снижение функции кожного барьера, зуд и расчесывание. Обладающий как иммуномодулирующим, так и иммуносупрессивным действием IL-37 снижает степень инфильтрации очага воспаления лейкоцитами и активность провоспалительных цитокинов, а также участвует в регуляции транскрипции ДНК. Целью исследования был поиск ассоциации полиморфных маркеров в генах *IL33* и *IL37* с риском развития АтД. В исследование были включены 98 пациентов с установленным диагнозом АтД, из которых 59 человек имели среднюю и 39 — тяжелую степень тяжести по шкале SCORAD. Контрольная группа состояла из 72 здоровых добровольцев. Материалом исследования была венозная кровь. Для анализа полиморфных маркеров rs7019575 в гене *IL33*, rs3811046 и rs3811047 в гене *IL37* проводилось выделение РНК и постановка ПЦР-РВ. При распределении по частотам аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs7019575 в гене *IL33* и rs3811047 в гене *IL37* статистически значимых отличий не выявлено. Исследование полиморфного маркера rs3811046 в гене *IL37* показало, что риск развития АтД уменьшается почти в 2 раза у носителей аллеля G и увеличивается более чем в 2 раза у носителей гомозиготы TT. Анализ распределения по гаплотипам в гене *IL37* показал, что у носителей гаплотипа GTAA риск

Адрес для переписки:

Потапова Мария Борисовна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.
Тел.: 8 (929) 927-52-35.
E-mail: ptpv.msh@gmail.com

Address for correspondence:

Maria B. Potapova
I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera
5a Malyi Kazenniy Lane
Moscow
105064 Russian Federation
Phone: +7 (929) 927-52-35.
E-mail: ptpv.msh@gmail.com

Образец цитирования:

О.А. Свитич, О.Ю. Олисова, М.Б. Потапова,
Е.А. Меремьянина, Н.Д. Рассказова,
Е.А. Белокопытова, А.А. Солодкова, А.А. Мурзина,
И.Б. Семенова, А.Г. Упатова «Исследование
ассоциации полиморфных маркеров в генах *IL33* и
IL37 с риском развития атопического дерматита»
// Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 6.
С. 1249-1256.
doi: 10.15789/1563-0625-ABP-2936

© Свитич О.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.A. Svitich, O.Yu. Olishova, M.B. Potapova,
E.A. Meremianina, N.D. Rasskazova, E.A. Belokopytova,
A.A. Solodkova, A.A. Murzina, I.B. Semenova, A.G. Upatova
“Association between polymorphisms of *IL33* and *IL37*
and atopic dermatitis”, *Medical Immunology (Russia)/*
Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 6,
pp. 1249-1256.
doi: 10.15789/1563-0625-ABP-2936

© Svitich O.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-ABP-2936

развития АтД увеличивается примерно в 10 раз, а у носителей гаплотипа TTGG – увеличивается более чем в 2 раза. Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены SNP-маркеры, которые могут быть использованы при прогнозировании риска развития патологии у лиц с отягощенным семейным анамнезом по atopическому дерматиту.

Ключевые слова: atopический дерматит, TLR, SNP, маркер, atopические заболевания, врожденный иммунитет

ASSOCIATION BETWEEN POLYMORPHISMS OF *IL33* AND *IL37* AND ATOPIC DERMATITIS

Svitich O.A.^{a, b}, Olisova O.Yu.^b, Potapova M.B.^a, Meremianina E.A.^{a, c},
Rasskazova N.D.^a, Belokopytova E.A.^a, Solodkova A.A.^a, Murzina A.A.^a,
Semenova I.B.^a, Upatova A.G.^a

^a I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^c Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract. Atopic dermatitis (AD) is a chronic recurrent inflammatory disease accompanied by severe itching. One of the leading mechanisms underlying the development of AD is an imbalance of the Th1/Th2 cells immune response, which leads to an increased production of inflammatory mediators, including IL-1 family. The IL-1 family includes the recently discovered IL-33 and IL-37, and their role in the pathogenesis of AD has been actively studied. IL-33 functions as an alarmin that can induce IL-31 production, thereby leading to skin barrier impairment, pruritus and scratching. Having both immunomodulatory and immunosuppressive properties, IL-37 suppresses leukocyte infiltration of the affected skin and reduces the activity of proinflammatory cytokines. The aim of our study was to search for associations between gene polymorphisms of *IL33*, *IL37* genes, and risk of AD.

A total of 98 patients with moderate and severe AD were included in the study. The control group included 72 healthy volunteers. Polymorphic markers were determined in peripheral blood. After extraction of total RNA, polymorphic markers rs7019575 in the *IL33* gene, rs3811046 and rs3811047 in the *IL37* gene were analyzed using RT-PCR. There was no statistically significant difference in allele frequency and genotype distribution of rs7019575 (*IL33*) and rs3811047 (*IL37*). Studying the rs3811046 polymorphic marker in the *IL37* gene showed that the risk of AD was almost 2 times lower for the G allele carriers and more than 2-fold higher for TT homozygous carriers. The haplotype analysis revealed that the GTAA and TTGG haplotypes of *IL37* were associated with AD, thus increasing the risk of AD development by 2 and 10 times, respectively. In conclusion, SNP markers identified in this study can be used to predict the risk of AD development in the subjects with a positive family history of atopic diseases.

Keywords: atopic dermatitis, TLR, SNP, marker, atopic diseases, innate immunity

Введение

Атопический дерматит (АтД) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, характеризующееся дефектом кожного барьера и выраженным зудом [7]. АтД является одним из наиболее распространенных заболеваний, составляя от 20% до 40% в структуре всех дерматологических патологий [20]. Согласно показателям шкалы дерматологического индекса качества жизни (The Dermatology Life Quality Index) симптомы заболевания негативно сказываются на профессиональной деятельности и взаимоотношениях с близкими людьми, ограничивая социальную активность. Кроме того, кожный зуд

может привести к нарушению сна, оказывая влияние на качество жизни пациента [6].

В основе патогенеза АтД лежит дисбаланс Th1/Th2-иммунного ответа с вовлечением иммунных клеток (макрофагов, кератиноцитов, тучных и дендритных клеток, эозинофилов и др.) [2]. Для АтД характерно развитие Th2-опосредованного иммунного ответа, которое сопровождается повышением уровней IL-4, IL-13 и других медиаторов воспаления. Основными последствиями усиления выработки цитокинов Th2-профиля являются подавление выработки инволюкрина и лорикрина в пораженных участках кожи и увеличение количества *Staphylococcus aureus* за счет ингибирования выработки антимикробных пептидов [4].

В последнее десятилетие активно изучается роль *IL-33* и *IL-37* в патогенезе различных воспалительных заболеваний, включая АтД. Оба цитокина являются представителями семейства *IL-1* и способствуют реализации защитных функций с участием различных факторов врожденного иммунитета [13, 14].

IL-33 экспрессируется многими клетками организма [8]. Увеличение его экспрессии отмечается при механическом повреждении тканей, некрозе и апоптозе клеток, в результате чего цитокин выделяется в межклеточное пространство [15]. Высвобожденный *IL-33* взаимодействует с иммунными клетками, участвуя в запуске реакций Th2-типа. Таким образом, внеклеточный *IL-33* выступает в роли эндогенного сигнала опасности или алармина [1, 3].

Было показано, что при АтД *IL-33* способствует индукции выработки *IL-31*, вызывая тем самым снижение барьерной функции кожи и зуд. При этом расчесывание вследствие зуда приводит к нарушению целостности кожного барьера, способствуя разрушению кератиноцитов и высвобождению *IL-33* [14]. Таким образом, возникает порочный круг.

IL-37 является еще одним представителем семейства *IL-1*, известный ранее как *IL-1F7*. В отличие от большинства цитокинов данного семейства, *IL-37* обладает в основном иммуносупрессивным действием, которое проявляется уменьшением инфильтрации очагов воспалительного процесса эозинофилами и нейтрофилами, а также в подавлении провоспалительных цитокинов [9].

В человеческом организме *IL-37* представлен в пяти формах (*IL-37a-e*), полученных в результате альтернативного сплайсинга, из которых *IL-37b* является наиболее распространенной изоформой, продуцируемой моноцитами, кератиноцитами и другими клетками [10].

Из-за противодействующего влияния *IL-33* и *IL-37* при развитии воспалительного процесса изучение этих цитокинов часто проводится одновременно [11, 13, 16]. В настоящее время перспективным направлением исследований является анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) при атопическом дерматите. Поиск полиморфных маркеров и их ассоциации с риском развития патологии позволяет не только расширить понимание о патогенетических механизмах развития изучаемого заболевания, но и использовать их в качестве предикторов в группе людей с отягощенным семейным анамнезом в отношении атопического дерматита. Поэтому **целью нашего исследования** было изучить ассоциацию полиморфных маркеров rs7019575 в гене *IL33*, а также rs3811046 и rs3811047 в гене *IL37* с риском развития АтД у взрослых.

Материалы и методы

Набор пациентов осуществлялся на базе клиники кожных и венерических болезней им. Рахманинова Сеченовского университета. Количество пациентов с атопическим дерматитом составило 98 человек в возрасте от 18 до 65 лет. Диагноз «атопический дерматит» был поставлен с учетом международных диагностических критериев Hanifin J.M. и Rajka G. [5]. Оценка степени тяжести заболевания осуществлялась при поступлении в стационар с использованием шкалы SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), согласно которой у 59 пациентов была средняя и у 39 – тяжелая степень тяжести [5]. Контрольная группа состояла из 72 добровольцев с неотягощенным анамнезом в отношении атопического дерматита и аллергических заболеваний. Возраст участников группы также варьировал от 18 до 65 лет.

Материалом для лабораторного исследования являлась венозная кровь. При заборе были использованы вакуумные пробирки с ЭДТА объемом 4 мл (VACUETTE® TUBE 4 mL K3E K3EDTA, Greiner Bio-One). Дальнейшая работа с образцами проводилась на базе ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». На первом этапе из крови проводилось выделение РНК с использованием набора для выделения нуклеиновых кислот AmpliPRIME RIBO-sorb («АмплиСенс», Россия), и затем производилась постановка ПЦР-РВ с использованием использованием компонентов из набора SYBR Green I RT-PCR (ООО «НПФ Синтол», Россия) на детектирующем амплификаторе DPrime 5 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). В ходе исследования проводился анализ полиморфных маркеров: rs7019575, rs3811046 и rs3811047. Статистическая обработка данных была осуществлена с использованием критерия χ^2 . При этом критерием достоверности являлось значение $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе в работе проводилось исследование ассоциаций полиморфных маркеров rs7019575 в гене *IL33*, rs3811046 и rs3811047 в гене *IL37*. В исследовании было показано, что полиморфный маркер rs7019575 в гене *IL33* не показал статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов. Анализ показал, что частота встречаемости аллеля G составила 0,655 в группе с АтД и 0,664 в контрольной выборке, а частота встречаемости аллеля С – 0,345 и 0,336 соответственно. В группе с АтД гомозигота GG встречалась с частотой 0,402, гомозигота CC – 0,093, гетерозигота – 0,505. Распределение генотипов в контрольной выборке составило 0,448, 0,119 и 0,433 соответственно. Полученные значения представлены в таблицах 1 и 2.

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ В ИЗУЧАЕМЫХ ГЕНАХ И РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА ИХ АССОЦИАЦИЙ С АтД

TABLE 1. DISTRIBUTION OF ALLELE FREQUENCIES IN PATIENTS WITH AD AND HEALTHY CONTROLS

SNPs	Аллели Alleles	Частота встречаемости Frequency of occurrence		OR (95% CI)	p value
		АтД Atopic dermatitis	Контрольная группа Control group		
rs7019575 (<i>IL33</i>)	G	0,655	0,664	0,96 (0,60-1,53)	p > 0,05
	C	0,345	0,336		
rs3811046 (<i>IL37</i>)	G	0,245	0,375	0,54 (0,33-0,87)	p < 0,05
	T	0,755	0,625		
rs3811047 (<i>IL37</i>)	A	0,321	0,287	1,18 (0,73-1,90)	p > 0,05
	G	0,679	0,713		

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ В ИЗУЧАЕМЫХ ГЕНАХ И РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА ИХ АССОЦИАЦИЙ С АтД

TABLE 2. DISTRIBUTION OF GENOTYPE FREQUENCIES IN PATIENTS WITH AD AND HEALTHY CONTROLS

SNPs	Генотипы Genotypes	Частота встречаемости Frequency of occurrence		OR (95% CI)	p value
		АтД Atopic dermatitis	Контрольная группа Control group		
rs7019575 (<i>IL33</i>)	GG	0,402	0,448	0,83 (0,44-1,56)	p > 0,05
	GC	0,505	0,433	1,34 (0,72-2,50)	p > 0,05
	CC	0,093	0,119	0,75 (0,28-2,07)	p > 0,05
rs3811046 (<i>IL37</i>)	GG	0,000	0,059	–	p > 0,05
	GT	0,490	0,632	0,56 (0,30-1,05)	p > 0,05
	TT	0,510	0,309	2,33 (1,22-4,48)	p < 0,05
rs3811047 (<i>IL37</i>)	AA	0,137	0,074	2,00 (0,68-5,90)	p > 0,05
	AG	0,368	0,426	0,78 (0,42-1,48)	p > 0,05
	GG	0,495	0,500	0,98 (0,53-1,83)	p > 0,05

При изучении полиморфного маркера rs3811046 в гене *IL37* было показано, что аллель Т встречался чаще ($p < 0,05$) в группе с АтД (частота встречаемости – 0,755) по сравнению с контрольной выборкой (0,625). Частота аллеля G составила 0,245 и 0,375 соответственно ($p < 0,05$). Риск развития АтД у носителей аллеля G был меньше в 2 раза (OR = 0,54; 95% CI = 0,33-0,87) (табл. 1

и рис. 1). В группе с АтД гомозигота ТТ встречалась с частотой 0,510, гетерозигота – 0,490, гомозигота GG не встречалась, в это время частоты распределения генотипов в контрольной группе составили 0,309, 0,632 и 0,059 соответственно. При этом было выявлено, что риск развития АтД увеличивается более чем в 2 раза у носителей го-

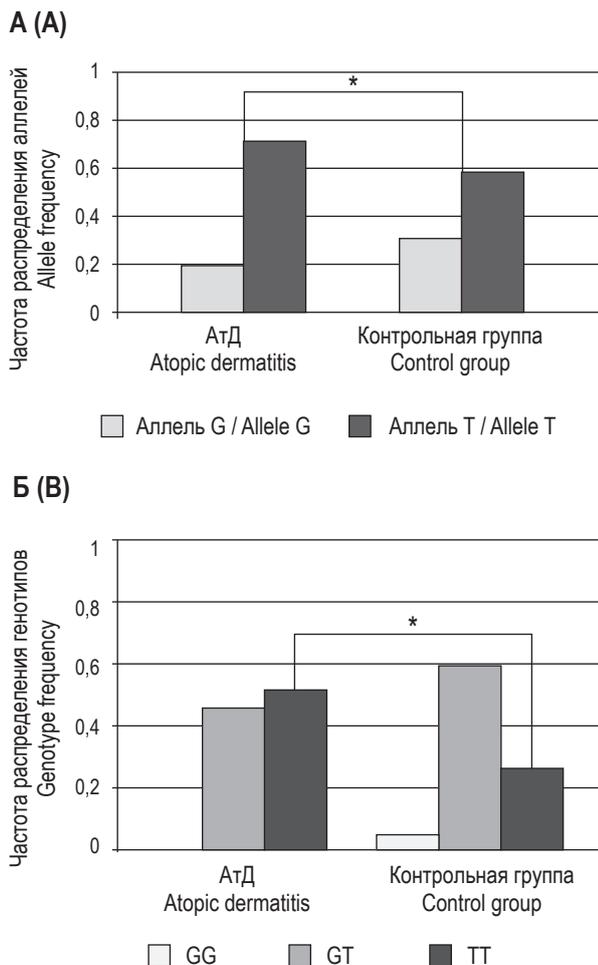


Рисунок 1. Распределение частот аллелей (А) и генотипов (Б) полиморфного маркера rs3811046 в гене *IL37* в группе с АтД и контрольной группе

Примечание. * – $p < 0,05$.

Figure 1. Frequency distribution of alleles (A) and genotypes (B) of the polymorphic marker rs3811046 in the *IL37* gene in AD group and healthy controls

Note. *, $p < 0.05$.

мозиготы ТТ ($p < 0,05$; OR = 2,33, 95% CI = 1,22-4,48) (табл. 2 и рис. 1).

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs3811047 в гене *IL37* не показало статистически значимых результатов. Как в группе с АтД, так и в контрольной выборке наблюдалось преобладание аллеля G (0,679 и 0,713 соответственно) и гомозиготы GG (0,495 и 0,500 соответственно), а наименьшую долю составила гомозигота AA (0,137 и 0,074 соответственно) (табл. 1 и 2).

Далее был проведен анализ распределения гаплотипов в гене *IL37* в группе с АтД и контрольной группе. Исследование показало, что гаплотип GTAA значительно чаще ($p < 0,05$) встречался в группе с АтД (частота встречаемости – 0,137)

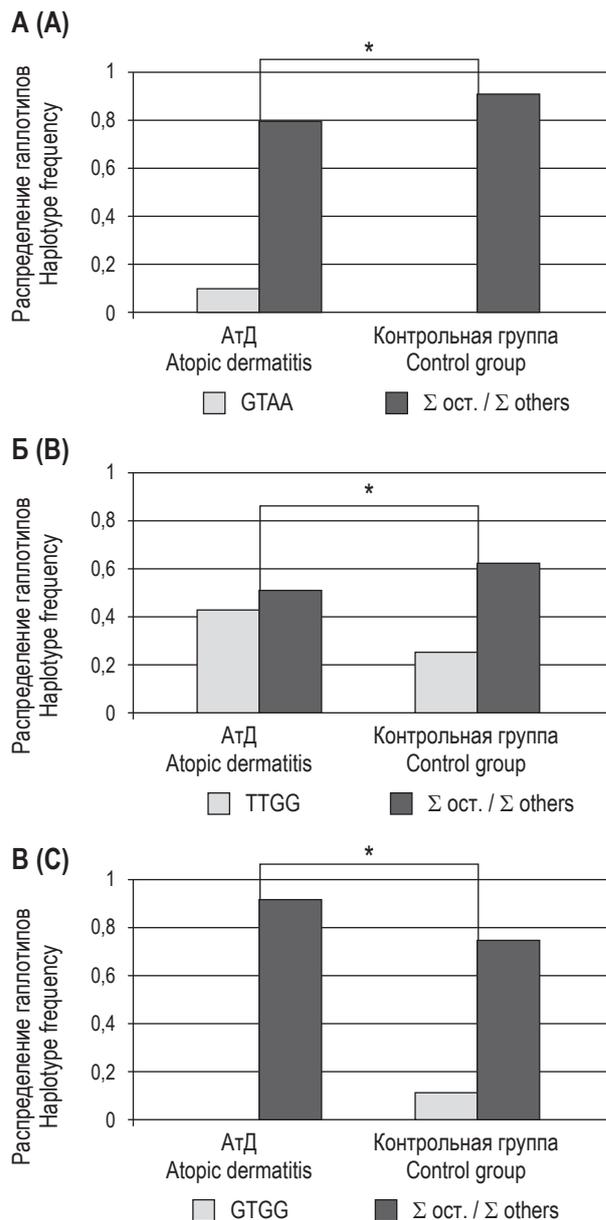


Рисунок 2. Распределение частот гаплотипов GTAA (А), GTGG (Б) и TTGG (В) в гене *IL37* в группе с АтД и контрольной группе

Примечание. * – $p < 0,05$.

Figure 2. Frequency distribution of haplotypes GTAA (A), GTGG (B) and TTGG (C) in the *IL37* gene in AD group and healthy controls

Note. *, $p < 0.05$.

по сравнению с контрольной выборкой (0,015). Риск развития АтД у носителей гаплотипа GTAA увеличивается больше, чем в 10 раз (OR = 10,62; 95% CI = 1,35-83,29) (рис. 2). Гаплотип GTGG у пациентов с АтД, наоборот, встречался значительно реже (частота встречаемости – 0,011; $p < 0,01$), чем у контрольной группы (0,191), и был ассоциирован с пониженным риском разви-

тия заболевания (OR = 0,05; 95% CI = 0,01-0,35) (рис. 2). Гаплотип TTGG ($p < 0,05$) встречался с частотой 0,484 в группе с АтД и 0,399 в контрольной группе. Риск развития АтД у носителей данного гаплотипа увеличивается более чем в 2 раза (OR = 2,10; 95% CI = 1,09-4,04) (рис. 2).

Обсуждение

В ходе нашего исследования впервые были исследованы полиморфные маркеры rs7019575 в гене *IL33*, а также rs3811046 и rs3811047 в гене *IL37* в выборке пациентов с АтД. При анализе полученных данных выявлено, что два из трех изученных SNP ассоциированы с риском развития АтД. С повышенным риском развития заболевания были ассоциированы аллель Т и генотип ТТ полиморфного маркера rs3811046, а также гаплотипы GTAA и TTGG полиморфных маркеров rs3811046 – rs3811047 в гене *IL37*. Протективную роль относительно риска развития АтД выполнял аллель G полиморфного маркера rs3811046 и гаплотип GTGG полиморфных маркеров rs3811046 и rs3811047 в гене *IL37*. Данные представлены на рисунках 1 и 2.

На сегодняшний день по данным литературы не было выявлено ассоциаций между полиморфным маркером rs7019575 в гене *IL33* и риском развития каких-либо заболеваний.

И в то же время была изучена роль полиморфных маркеров rs3811046 и rs3811047 в гене *IL37* в отношении других воспалительных заболеваний.

Отмечено, что маркера в гене *IL37* (rs3811046 и rs3811047) ассоциированы с COVID-19 [19], а SNP rs3811046 – с риском развития среднетяжелого и тяжелого пародонтита в бразильской популяции [12]. Также в популяции жителей северного Китая у носителей аллеля А выявили симптомы заболевания ревматоидного артрита, такие как выраженность боли и припухлость суставов, были выражены в меньшей степени [17].

Заключение

В ходе исследования были выявлены два маркера rs3811046 и rs3811047 в гене *IL37*, которые могут быть использованы в прогностических целях в отношении тяжести АтД. Носительство гомозиготного генотипа ТТ полиморфного маркера rs3811046 в гене *IL37* ассоциированы с повышенным риском заболевания, увеличивая его в 2 раза. В то время как носительство аллеля G снижает риск развития атопического дерматита в 2 раза. Также среди носителей гаплотипов GTAA и TTGG (в полиморфных маркерах rs3811046 и rs3811047) в гене *IL37* встречается у больных чаще в 10 и 2 раза соответственно.

Таким образом, дальнейшее изучение полиморфных маркеров позволит в будущем выявлять генетическую предрасположенность к заболеванию с целью коррекции образа жизни для снижения риска развития АтД, а также составления индивидуального плана терапии.

Список литературы / References

1. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Участие интерлейкинового семейства 1 в развитии воспалительной реакции при инфекционном процессе. 4. Роль IL-1F11 (il-33) // Здоровье ребенка, 2014. № 5 (56). С. 158-161. [Abaturov A.E., Volosovets A.P., Yulish E.I. Participation of the interleukin family 1 in the development of the inflammatory response during the infectious process. 4. Role of the IL-1F11 (il-33). *Zdorovye rebenka = Child's Health*, 2014, no. 5 (56), pp. 158-161. (In Russ.)]
2. Гонсорунова Д.С., Огородова Л.М., Фёдорова О.С., Камалтынова Е.М., Белоногова Е.Г., Кремер Е.Э. Участие Т-регуляторных клеток в иммунном ответе при атопическом дерматите // Бюллетень сибирской медицины, 2011. № 4. С. 82-88. [Gonsorunova D.S., Ogorodova L.M., Fyodorova O.S., Kamaltynova E.M., Belonogova E.G., Kremer E.E. Participation of T-regulatory cells in the immune response in atopic dermatitis. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2011, no. 4, pp. 82-88. (In Russ.)]
3. Горбачева А.М., Митькин Н. А. Интерлейкин-33: друг или враг в борьбе против опухоли? // Молекулярная биология, 2019. Т. 53, № 5. С. 774-789. [Gorbacheva A.M., Mitkin N.A. Interleukin-33: friend or enemy in the fight against the tumor? *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology*, 2019, Vol. 53, no. 5, pp. 774-789. (In Russ.)]
4. Дрожжина М.Б., Сулова Е.В. Иммунный ответ при атопическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стадийности в возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными процессами дерматологического и недерматологического профиля // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 2. С. 237-244. [Drozhdina M.B., Suslova E.V. Immune response in atopic dermatitis: main pathogenetic mechanisms and stage-dependent correlations with age in regard to dermatological and non-dermatological systemic processes. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 2, pp. 237-244. (In Russ.)]

5. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Амбарчян А.Т., Аршинский М.И., Астафьева Н.Г., Вишнева Е.А., Данилычева И.В., Елисютина О.Г., Епишев Р.В., Жестков А.В., Жилова М.Б., Заславский Д.В., Знаменская Л.Ф., Карамова А.Э., Материкин А.И., Мишина О.С., Монахов К.Н., Мурашкин Н.Н., Ненашева Н.М., Пампура А.Н., Притуло О.А., Сапунцова С.Г., Селимзянова Л.Р., Скороходкина О.В., Феденко Е.С., Фролова З.В., Хаитов М.Р., Чикин В.В. Федеральные клинические рекомендации: Атопический дерматит, 2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/atopic_dermatitis_2020.pdf. [Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., Ilyina N.I., Ambarchyan A.T., Arshinsky M.I., Astafieva N.G., Vishneva E.A., Danilycheva I.V., Elisyutina O.G., Epishev R.V., Zhestkov A.V., Zhilova M.B., Zaslavsky D.V., Znamenskaya L.F., Karamova A.E., Materikin A.I., Mishina O.S., Monakhov K.N., Murashkin N.N., Nenasheva N.M., Pampura A.N., Pritulo O.A., Sapuntsova S.G., Selimzyanova L.R., Skorokhodkina O.V., Fedenko E.S., Frolova Z.V., Khaitov M.R., Chikin V.V. Federal clinical recommendation: Atopic dermatitis, 2020. [Electronic resource]. Access mode: https://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/atopic_dermatitis_2020.pdf.
6. Поздеев О.П. Оценка влияния атопического дерматита на качество жизни пациента // Практическая медицина, 2013. № 1-4 (73). С. 112-113. [Pozdeev O.P. Assessment of the impact of atopic dermatitis on the patient's quality of life. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2013, no. 1-4 (73), pp. 112-113 (In Russ.)]
7. Трофимова И.Б. Атопический дерматит // Лечебное дело. 2004. № 3. С. 9-16. [Trofimova I.B. Atopic dermatitis. *Lechebnoye delo = Medicine*, 2004, no. 3, pp. 9-16. (In Russ.)]
8. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Каретникова В.Н. Интерлейкин-33 и фиброз: современный взгляд на патогенез // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 4. С. 477-484. [Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dileva Yu.A., Karetnikova V.N. Interleukin 33 and fibrosis: pathogenesis updated. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 4, pp. 477-484. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-477-484.
9. Шиловский И.П., Дынева М.Е., Курбачева О.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Роль интерлейкина-37 в патогенезе аллергических заболеваний // Acta Naturae, 2019. № 4 (43). С. 54-64. [Shilovskiy I.P., Dyneva M.E., Kurbacheva O.M., Kudlai D.A., Khaitov M.R. The role of interleukin-37 in pathogenesis of allergic diseases. *Acta Naturae = Acta Naturae*, 2019, no. 4 (43), pp. 54-64. (In Russ.)]
10. Boraschi D., Lucchesi D., Hainzl S., Leitner M., Maier E., Mangelberger D., Oostingh J.G., Pfaller T., Pixner C., Posselt G., Italiani P., Nold M.F., Nold-Petry C.A., Bufler P., Dinarello C.A. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. *Eur. Cytokine Network*, 2011, Vol. 22, no. 3, pp. 127-147.
11. Borgia F., Custurone P., Li Pomi F., Vaccaro M., Alessandrello C., Gangemi S. IL-33 and IL-37: A Possible Axis in Skin and Allergic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, 372. doi: 10.3390/ijms24010372.
12. Cirelli T., Nepomuceno R., Orrico S.R.P., Rossa C. Jr., Cirelli J.A., North K.E., Graff M., Barros S.P., Scarel-Caminaga R.M. Validation in a Brazilian population of gene markers of periodontitis previously investigated by GWAS and bioinformatic studies. *J. Periodontol.*, 2021, Vol. 92, no. 5, pp. 689-703.
13. Hou T., Sun X., Zhu J., Hon K.L., Jiang P., Chu I. M., Tsang M.S., Lam C.W., Zeng H., Wong C.K. IL-37 ameliorating allergic inflammation in atopic dermatitis through regulating microbiota and AMPK-mTOR signaling pathway-modulated autophagy mechanism. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 752. doi: 10.3389/fimmu.2020.00752.
14. Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.*, 2019, Vol. 96, no. 1, pp. 2-7.
15. Oboki K., Nakae S., Matsumoto K., Saito H. IL-33 and airway inflammation. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2011, Vol. 3, no. 2, pp. 81-88.
16. Schröder A., Lunding L.P., Zissler U.M., Vock C., Webering S., Ehlers J.C., Orinska Z., Chaker A., Schmidt-Weber C.B., Lang N.J., Schiller H.B., Mall M.A., Fehrenbach H., Dinarello C.A., Wegmann M. IL-37 regulates allergic inflammation by counterbalancing pro-inflammatory IL-1 and IL-33. *Allergy*, 2022, Vol. 77, no. 3, pp. 856-869.
17. Shi L.P., He Y., Liu Z.D. Correlation between single nucleotide polymorphism of rs3811047 in IL-1 F7 gene and rheumatoid arthritis susceptibility among Han population in central plains of China. *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 2013, Vol. 6, no. 1, pp. 73-75.
18. Sullivan G.P., Davidovich P., Muñoz-Wolf N., Ward R.W., Hernandez Santana Y.E., Clancy D.M., Gorman A., Najda Z., Turk B., Walsh P.T., Lavelle E.C., Martin S.J. Myeloid cell-derived proteases produce a proinflammatory form of IL-37 that signals via IL-36 receptor engagement. *Sci. Immunol.*, 2022, Vol. 7, no. 78, eade5728. doi: 10.1126/sciimmunol.ade5728.

19. Tokajian S., Merhi G., Al Khoury C., Nemer G. Interleukin-37: A link between COVID-19, diabetes, and the black fungus. *Front. Microbiol.*, 2022, Vol. 12, 788741. doi: 10.3389/fmicb.2021.788741.
20. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., Paul C., Thyssen J.P., de Bruin-Weller M., Vestergaard C., Seneschal J., Werfel T., Cork M.J., Kunz B., Fölster-Holst R., Trzeciak M., Darsow U., Szalai Z., Deleuran M., von Kobyletzki L., Barbarot S., Heratizadeh A., Gieler U., Hijnen D.J., Weidinger S., de Raeve L., Svensson Å., Simon D., Stalder J.F., Ring J. European task force on atopic dermatitis/EADV eczema task force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2020, Vol. 34, no. 12, pp. 2717–2744.
21. Yan N., Meng S., Song R.H., Qin Q., Wang X., Yao Q., Jiang Y., Jiang W., Shi L., Xu J., Zhang J. Polymorphism of IL37 gene as a protective factor for autoimmune thyroid disease. *J. Mol. Endocrinol.*, 2015, Vol. 55, no. 3, pp. 209–218.

Авторы:

Свитич О.А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Олисова О.Ю. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Потапова М.Б. — аспирант, младший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Меремьянина Е.А. — к.м.н., научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; старший преподаватель ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Рассказова Н.Д. — младший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Белокопытова Е.А. — лаборант-исследователь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Солодкова А.А. — лаборант-исследователь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Мурзина А.А. — научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Семенова И.Б. — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Упатов А.Г. — лаборант-исследователь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Authors:

Svitich O.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, Head, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Olisova O.Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, V. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Potapova M.B., Postgraduate Student, Junior Research Associate, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Meremianina E.A., PhD (Medicine), Research Associate, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; Senior Lecturer, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Rasskazova N.D., Junior Research Associate, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Belokopytova E.A., Laboratory Assistant, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Solodkova A.A., Laboratory Assistant, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Murzina A.A., Research Associate, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Semenova I.B., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Upatova A.G., Laboratory Assistant, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation