

РОЛЬ IL-4 И IL-13 В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА: ПУТИ ИНГИБИРОВАНИЯ

Мачарадзе Д.Ш.

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени
Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Резюме. Обзор посвящен двум ключевым цитокинам Th2 — IL-4 и IL-13, которые напрямую участвуют в иммунопатогенезе atopического дерматита. Впервые об идентификации IL-4 и IL-13 при АД сообщили Q. Hamid и соавт. в 1994 г. За это время появилось огромное количество исследований, подтверждающих связь этих цитокинов Th2 с нарушением эпидермального барьера кожи; снижением иммунного ответа кожи за счет ингибирования экспрессии антимикробных пептидов против золотистого стафилококка и т.д. Исследования также убедительно подтверждают связь с IL-4/IL-13 таких клинических проявлений atopического дерматита, как кожные инфекции, а также воспаление, лихенизация и зуд кожи. Роль IL-4 и IL-13 подтверждается и клиническими исследованиями, которые указывают на благоприятное влияние препаратов, ингибирующих эти цитокины, на купирование кожных симптомов atopического дерматита (зуд, высыпания). Оказалось, что IL-4 и IL-13 связывают сигнальный путь JAK/STAT за счет общей α -субъединицы рецептора IL-4 — IL-4R α . Еще одной важной способностью IL-4, IL-13 и других цитокинов (включая IL-31), является активация сенсорных нейронов, поэтому их часто рассматривают как мощные пруритогены. В статье обсуждаются также вопросы, касающиеся роли сигнального пути JAK/STAT и, в частности, белка JAK1 в развитии atopического дерматита. Исходя из патогенетической значимости IL-4 и IL-13, в последнее время были разработаны препараты, блокирующие их активность и тем самым воздействующие на важные молекулярные пути развития atopического заболевания. Эти препараты классифицируются как системная терапия, которая включает, в том числе: 1) биологическую терапию (дупилумаб, первое моноклональное антитело IgG4), который блокирует IL-4R α и тем самым подавляет ось IL-4/IL-13, и 2) ингибиторы янускиназы (JAK) или ингибиторы малых молекул (на сегодня в России доступны такие препараты из группы ингибиторов янускиназы, как аброцитиниб, упадацитиниб и бароцитиниб). Исследования показывают, что и биологическая терапия, и малые молекулы оказывают иммуномодулирующее действие на течение atopического дерматита. В обзоре кратко представлены основные данные недавних метаанализов по сравнительной характеристике биологической терапии и ингибиторов янускиназы при данном заболевании.

Ключевые слова: atopический дерматит, IL-4, IL-13, лечение, дупилумаб, ингибиторы малых молекул, упадацитиниб, аброцитиниб

Адрес для переписки:

Мачарадзе Дали Шотаевна
ФБУН «Московский научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии имени
Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.
Тел.: 8 (495) 452-18-01.
Факс: 8 (495) 452-18-30.
E-mail: dalim_a@mail.ru

Address for correspondence:

Dali Sh. Macharadze
G. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology
and Microbiology
10 Admiral Makarov St
Moscow
125212 Russian Federation
Phone: +7 (495) 452-18-01.
Fax: +7 (495) 452-18-30.
E-mail: dalim_a@mail.ru

Образец цитирования:

Д.Ш. Мачарадзе «Роль IL-4 и IL-13 в патогенезе
атопического дерматита: пути ингибирования»
// Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 2.
С. 287-296. doi: 10.15789/1563-0625-PRO-3070

© Мачарадзе Д.Ш., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

D.Sh. Macharadze "Pathogenetic role of IL-4 and IL-13
in atopic dermatitis: The inhibitory pathways", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025,
Vol. 27, no. 2, pp. 287-296.
doi: 10.15789/1563-0625-PRO-3070

© Macharadze D.Sh., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-PRO-3070

PATHOGENETIC ROLE OF IL-4 AND IL-13 IN ATOPIC DERMATITIS: THE INHIBITORY PATHWAYS

Macharadze D.Sh.

G. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The review article is devoted to the two key Th2 cytokines, IL-4 and IL-13, which are directly involved in the immunopathogenesis of atopic dermatitis (AD). The identification of IL-4 and IL-13 in AD was first reported by Q. Hamid et al. in 1994. Since then, a number of studies have appeared confirming the relationship of these Th2 cytokines with disruption of the skin epidermal barrier; a decrease in skin immune response due to inhibited expression of antimicrobial peptides against *Staphylococcus aureus*, etc. The convincing studies also confirm a relationship with IL-4/IL-13 to such clinical manifestations of ADs as skin infections, as well as inflammation, lichenification and itching of the skin. The role of IL-4 and IL-13 is also confirmed by clinical studies, which indicate a beneficial effect of drugs inhibiting these cytokines on the relief of skin symptoms in atopic dermatitis (itching, rashes). The IL-4 and IL-13 are shown to connect the JAK/STAT signaling pathway due to the common α -subunit of IL-4 receptor (IL-4R α). Importantly, IL-4, IL-13 and other cytokines (including IL-31) are capable of activating the sensory neurons, thus being often considered potent pruritogens. The article also discusses issues related to the role of the JAK/STAT signaling pathway and, in particular, the JAK1 protein in development of atopic dermatitis. As based on pathogenetic significance of IL-4 and IL-13, drugs have recently been developed that block their activity and, thereby, affect important molecular pathways of the AD development. These drugs are classified as systemic medications which include, e.g., (1) biological therapy (dupilumab, the first monoclonal IgG4 antibody), which blocks IL-4R α and, thereby, suppresses the IL-4/IL-13 axis, and (2). Janus kinase (JAK) inhibitors or small-molecule agents. Currently, some Janus kinase inhibitors, e.g., abrocitinib, upadacitinib, and baricitinib, are available in Russia. Clinical studies show that both biological therapy and small molecules have an immunomodulatory effect on the course of atopic dermatitis. The review briefly presents the main data of recent meta-analyses on the comparative characteristics of biotherapy and usage of Janus kinase inhibitors in this disorder.

Keywords: atopic dermatitis, IL-4, IL-13, treatment, Dupilumab, small molecule inhibitors, upadacitinib, abrocitinib

Введение

В последние десятилетия произошли революционные изменения сначала в изучении сложных патофизиологических механизмов развития атопического дерматита (АтД), а в последующем — и в разработке инновационных препаратов для его лечения. Исследования подтверждают вовлечение в иммунопатогенез АтД не менее пяти основных факторов: генетической предрасположенности; влияние множества различных факторов окружающей среды; нарушений эпителиального барьера кожи и иммунного ответа; дисбиоз микробиоты кожи [1, 2, 3, 4]. По последним представлениям АтД рассматривают в основном как воспалительное заболевание 2-го типа, опосредуемое Th2-клетками, однако все больше данных указывает на участие также других цитокиновых путей: Th1, Th17, Th22 и Th1 [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Кроме того, молекулярные исследования кожи и крови продемонстрировали различия по возра-

сту, этнической принадлежности/расе, степени тяжести заболевания, статусу мутации филагтрина, уровню IgE и т. п. [4, 5]. В связи с этим недавно появилось даже новое понятие — эндофенотипы АтД [1].

Иммунопатогенез атопического дерматита

Иммунопатология АтД — сложный процесс, который включает в себя различные подтипы дифференцированных Т-клеток, активированные кератиноциты и множество воспалительных цитокинов [1, 2, 8].

Дисфункцию эпителиального барьера — еще одно важное звено патогенеза АтД, рассматривают как причину и следствие заболевания, которую связывают с аномалией дифференцировки кератиноцитов из-за многих причин: мутации гена филагтрина; нарушения состава и содержания липидов; дисфункции самих кератиноцитов и т. п. [3, 4, 5].

Нарушение кожного барьера способствует высвобождению из кератиноцитов тимическо-

го стромального лимфопоэтина (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) [7, 8]. TSLP, секретируемый также фибробластами и базофилами, участвует в активации и миграции в эпидермальный слой кожи, помимо Th2-лимфоцитов, дендритных и других антигенпрезентирующих клеток (макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты) [8, 9, 10]. IL-33, IL-25 и TSLP, высвобождающиеся из эпидермальных кератиноцитов при воздействии аллергенов, различных инфекционных агентов или в результате повреждения ткани (царапин кожи), вызывают иммунные реакции Т2-типа [7, 8, 9, 10]. Развитие воспаления, подобное АтД, не зависит от IL-33 и IL-25, но тесно связано с уровнем TSLP, что было подтверждено на модели мышей еще в 2013 г. [10].

Кроме Th2-клеток, не менее важную роль в развитии Т2-воспаления при АтД играет активация врожденных лимфоидных клеток 2-й группы (group 2 innate lymphoid cells, ILC2) [8, 9]. ILC2 кожи имеют лимфоидную морфологию, но лишены антиген-специфических рецепторов и фенотипически определяются как CD45⁺Lin⁻CD3⁻CD161⁺CD127⁺ [9].

По сравнению с неповрежденными тканями, где они присутствуют только в небольшом количестве, количество ILC2 значительно увеличивается в очагах поражения кожи [9]. Оказалось, что находящиеся в ткани ILC2 являются даже более ранним источником Th2-цитокинов, особенно IL-4, IL-5, IL-13 и IL-9, чем сами Th2-клетки [8, 9, 10]. Также ILC2 обладают способностью индуцировать продукцию IgE В-клетками. Как известно, у некоторых больных АтД в результате сенсибилизации и выработки Th2-цитокинов обнаруживают высокий уровень общего IgE (аллергический тип заболевания); у других встречается неаллергический тип, характеризующийся его нормальным уровнем [3, 4, 5]. Активация Th2-клеток с гиперэкспрессией IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 имеет место у пациентов как с неаллергическим, так и аллергическим типом АтД [12]. Однако в целом роль атопии в развитии АтД до сих пор не ясна.

Дендритные клетки, активированные IL-4 и IL-13, продуцируют хемокины типа 2 (CCL17, CCL18, CCL22) и CCL26, экспрессия которых также повышена в очагах поражения кожи у больных АтД [13].

В свою очередь, кератиноциты, продуцирующие повышенный уровень цитокинов-аларминов (например, TSLP, IL-25, IL-33), приводят к выработке в самих Th2 и ILC2 клетках дополнительно еще и IL-5 [14]. Таким образом, получается замкнутый круг: TSLP повышает уровень IL-4,

что затем вызывает увеличение продукции самого TSLP [13, 14, 15].

Далее между дендритными клетками, ILC2, Th2 и резидентными тканевыми клетками происходят другие сложные перекрестные взаимодействия — тем самым запускается воспалительный каскад и усиливается Т2-иммунный ответ. В свою очередь, локальная поляризация Th2 еще больше нарушает эпителиальный барьер кожи, вызывает зуд и дисбиоз кожи [16].

По последним представлениям, при АтД сначала происходит активация локального врожденного ответа через ILC2, за которым следует активация адаптивного иммунитета — Th2-клеток [17, 18].

Общепринято выделять двухфазное течение Т-клеточного воспаления при АтД, при котором Th2-ответ характеризует острую стадию заболевания, а иммунная ось Th1 — хроническую [1]. В частности, при острой фазе АтД в очагах поражения кожи определяют значительно более высокое содержание Th2-клеток, экспрессирующих IL-4 и IL-13, по сравнению с не затронутой кожей [8]. Имеет место также преобладание других цитокинов: IL-5, IL-31, IL-33 и TSLP. В хронической стадии заболевания ведущую роль играют цитокины Th17 (продуцируют IL-17A, IL-17F, IL-22 и TNF- α) и Th22, особенно у детей, а также у генетически предрасположенных пациентов и больных азиатской расы [4, 8]. Также при хронической фазе отмечается повышение уровня экспрессии IL-12, IFN γ и GM-CSF, что указывает на вовлечение уже Th1-иммунного ответа [4, 8, 19].

В последующем IL-4, IL-13 и другие цитокины участвуют в активации генов-мишеней Th2-цитокинов с помощью так называемого сигнального пути JAK/STAT, о чем будет подробно сказано ниже [7, 20].

Таким образом, IL-4 и IL-13 — это цитокины, которые занимают центральное место в патогенезе АтД и опосредуют в основном Т2-воспаление в коже [5, 6, 8, 19]. Кроме того, они же играют ключевую роль в активации Th2 и ILC2, тучных клеток, базофилов, эозинофилов и макрофагов [12, 13, 14, 15, 21].

Почему именно IL-4 и IL-13?

Во-первых, уровни IL-4 и IL-13 повышены в пораженной и непораженной коже при АтД, и их экспрессия коррелирует с тяжестью заболевания [22]. В частности, степень тяжести АтД напрямую связана с повышенной экспрессией IL-13 в коже, а снижение его концентрации в крови хорошо коррелирует с улучшением клинических проявлений заболевания [6].

Кроме того, на мышинных моделях было показано, что IL-4 и IL-13 непосредственно участвуют в развитии в эпидермисе фенотипа, подобного АтД, который характеризуется зудом кожи, ксерозом, воспалением и повышенной колонизацией кожи *S. aureus* [23].

Также IL-4 и IL-13 связывает сигнальный путь JAK/STAT за счет общей α -субъединицы рецептора IL-4 — IL-4R α . Как известно, различают два подтипа IL-4R: тип I включает IL-4R α и общую гамма-цепь (γ), тогда как IL-4R типа II — тот же IL-4R α и еще дополнительно альфа-1-рецептор IL-13 — IL-13R α 1 [24].

Несмотря на то, что оба цитокина имеют общий рецептор и сигнальные пути, их экспрессия в иммунных клетках отличается. Так, IL-13 продуцируется в основном Th2-лимфоцитами, тучными клетками, ILC2 и эозинофилами. Рецепторы IL-13R α 1 экспрессируются на поверхности определенных клеток (кератиноциты, В-клетки, моноциты, тучные клетки, макрофаги, базофилы и эндотелиальные клетки), но отсутствуют в Т-клетках [25]. IL-13 может влиять на Th2-клетки независимо от IL-4, в частности на приток Т-клеток и эозинофилов в очаги поражения кожи за счет синтеза хемокинов в кератиноцитах [5, 6, 25]. IL-13 стимулирует фибробласты к выработке коллагена и способствует развитию фиброзных изменений кожи при АтД [6].

Цитокины типа 2, особенно IL-4 и IL-13, способствуют продукции IgE В-клетками и, наряду со стимуляцией эозинофилов и тучных клеток, поддерживают активацию Th2-клеток [5, 26]. В свою очередь, сами аллергены (в том числе клещи домашней пыли), помимо разрушения эпидермального барьера кожи, за счет присущей им ферментативной активности и прямой активации ILC2 индуцируют синтез IL-4, IL-13, TSLP, IL-25 и IL-33 [27].

Эти цитокины также способствуют нарушению кожного барьера, в том числе за счет снижения в кератиноцитах экспрессии филаггрина, лорикрина и инволюкрина [28]. При нарушении эпителиального барьера цитокины-алармины (например, TSLP, IL-25, IL-33) активируют тканеспецифические иммунные клетки (тучные клетки, дендритные клетки и ILC2), одновременно способствуя притоку в ткань эозинофилов и базофилов. Известно, что снижение количества филаггрина в коже, независимо от его генотипа, приводит к развитию суперинфекции кожи *S. aureus*. В данном процессе важную роль играет способность IL-4 и IL-13 ингибировать продукцию самих антимикробных пептидов в коже [29,

30]. Все это в совокупности влияет на микробиом и эпидермальный барьер кожи.

Еще одна важная способность IL-4, IL-13 и других цитокинов (IL-31, TSLP) заключается в активации сенсорных нейронов, в связи с чем их нередко рассматривают в качестве мощных прuritогенов. Так, после присоединения IL-13 со своим рецептором IL-13R α 1 происходит активация сенсорных нейронов [30, 31, 32, 34]. Сенсорные нейроны и кератиноциты экспрессируют также IL-4R α /IL-13R α 1 и IL-13R α 2 [33]. Кроме того, периферические нервы в коже экспрессируют IL-4R α , который напрямую вызывает зуд через IL-4/IL-13 и сигнальный путь JAK1 [31]. Противозудный эффект препарата дупилумаб связан с блокированием непосредственно IL-4R α .

В свою очередь, эпителиальные клетки напрямую стимулируют сенсорные нейроны кожи через TSLP, что приводит к появлению зуда [15, 32]. Однако более сильный эффект на развитие зуда, по последним данным, оказывает IL-31, который способствует удлинению и разветвлению сенсорных нервов (его концентрация повышена у пациентов с АтД и хорошо коррелирует с тяжестью заболевания) [34].

Также IL-4/IL-13 участвуют в регуляции провоспалительных цитокинов (например, IL-1 α , IL-19, IL-20, IL-25) [22, 25, 29].

Исследования последних десятилетий убедительно подтверждают связь с IL-4/IL-13 таких клинических проявлений АтД, как инфекции кожи, а также воспаление, лихенизация и зуд кожи [13, 15, 28].

О том, что механизмы действия IL-4 и IL-13 могут различаться, стало особенно понятно после открытия полвека назад так называемого сигнального пути JAK/STAT. Установлено, что усиление Th2-иммунного ответа при АтД происходит в том числе в результате фосфорилирования цитокинами белков STAT (signal transducer and activator of transcription, белок-трансдуктор/активатор транскрипции) путем активации другими ферментами — янус-киназами (JAK) [7, 24]. Действительно, подавляющее большинство цитокинов, связанных с АтД, использует сигнальные молекулы с участием ферментов JAK/STAT. Итогом фундаментальных исследований стала разработка новейшей группы препаратов — антагонистов JAK, небольших молекул, вводимых перорально, которые ингибируют цитоплазматические рецепторы, в том числе IL-4 и IL-13.

Что такое сигнальный путь JAK/STAT?

Путь JAK/STAT состоит из лиганд-рецепторных комплексов: 4 ферментов янус-киназы JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2 [Тyk2]) и 7

ферментов STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B и STAT6) [36].

Когда сигнальная молекула (например, IL-4 и IL-13) связывается с рецептором на поверхности клетки, JAK (посредник, который участвует в передаче сигнала от цитокина к ядру клетки) активируется и фосфорилирует рецептор на клеточной мембране, образуя димер. В свою очередь, активированные JAK связываются с STAT-белками, которые транслоцируются в ядро и посредством специфической ДНК регулируют транскрипцию генов, влияя на воспалительный процесс.

На сегодняшний день известно более 50 цитокинов, факторов роста и гормонов, которые активируют путь JAK/STAT и запускают клеточные ответы с помощью этих молекул (табл. 1) [36].

Описано несколько иммунных фенотипов и миелолипролиферативных заболеваний, вызванных мутациями в различных локусах белков JAK и STAT. В частности, когда у больного не удается идентифицировать точную причину тяжелого течения АтД, а кортикостероидная терапия не эффективна, следует заподозрить мутацию STAT3 GOF. В таких случаях кожные проявления, очень схожие с тяжелой формой АтД, часто встречаются в сочетании с ранним началом тяжелой пищевой аллергии; бронхиальной астмы; эозинофильными гастроинтестинальными заболеваниями или эпизодами тяжелой анафилаксии [37]. Фенотип включает также рецидивирующие кожные и респираторные инфекции бактериальной, грибковой и вирусной этиологий; задержку психомоторного развития, гипермобильность скелета, патологические переломы или сосудистые

аномалии, что, с другой стороны, очень напоминает аутосомно-доминантный гипер-IgE синдром [37].

Путь JAK/STAT активно участвует в дифференцировке популяций Th-лимфоцитов. Так, дифференцировка Th1-клеток контролируется сигнальными путями IFN γ /STAT1 и IL-12/STAT4, а дифференцировка Th2 модулируется передачей сигналов IL-2/STAT5 и IL-4/STAT6 [36]. В дифференцировке Th17-клеток участвуют STAT3/STAT4 и IL-6 или IL-23 [36, 37, 38].

Сигнальный путь JAK/STAT регулирует также воспалительные процессы при АтД. В частности, сигнальные цитокины, опосредуемые JAK1, включают IL-4, IL-13 и IL-31 (табл. 1) [36, 37, 38]. Наибольшую роль в этих процессах играют белки STAT3 и STAT6. Причем STAT3 выполняет те же функции, что и STAT6 в лимфоцитах и кератиноцитах (это отчасти объясняет схожесть кожных проявлений у больных с мутацией STAT6 GOF и АтД) [24].

В лимфоцитах и дендритных клетках IL-4 может активировать JAK1 через комплекс IL-4R α / γ c (т. е. тип I рецептора IL-4), что приводит к фосфорилированию STAT6 и STAT3. Напротив, образование комплекса IL-4R α /IL-13R α 1 (тип II) приводит к активации TYK2 и JAK, которые активируют белки STAT3, STAT1 и STAT6 [39]. В результате данных процессов в кератиноцитах повышается продукция цитокинов-аларминов (TSLP, IL-25 и IL-33), что приводит к торможению экспрессии филагрина и лорикрина, дефицит которых способствует нарушению кожного барьера [38].

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ФАКТОРЫ РОСТА, НА КОТОРЫЕ ВЛИЯЕТ СИГНАЛИЗАЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ JAK

TABLE 1. MAIN CYTOKINES AND GROWTH FACTORS INFLUENCED BY THE SIGNALING OF DIFFERENT JAK SUBTYPES

JAK	Цитокины и факторы роста Cytokines and growth factors
JAK1	IFN α , IFN β , IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL-13, IL-15, IL-19, IL-21, IL-22, IL-27, IL-28, IL-29, IL-31, IL-35, Цилиарный нейротрофический фактор, Онкостатин-М, Кардиотрофин IFN α , IFN β , IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL-13, IL-15, IL-19, IL-21, IL-22, IL-27, IL-28, IL-29, IL-31, IL-35, Ciliary neurotrophic factor, Oncostatin-M, Cardiotrophin
JAK2	IFN γ , IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, IL-12, IL-19, IL-22, IL-23, IL-27, IL-35, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), эритропоэтин, тиреоидпероксидаза, лептин, вирусный онкоген миелолипролиферативного лейкоза, пролактин, гормон роста IFN γ , IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, IL-12, IL-19, IL-22, IL-23, IL-27, IL-35, granulocyte-macrophage colony stimulating factor, erythropoietin, thyroid peroxidase, leptin, myeloproliferative leukemia viral oncogene, prolactin, growth hormone
JAK3	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-21
TYK2	IFN α , IFN β , IL-10, IL-11, IL-12, IL-19, IL-22, IL-23, IL-27, IL-28, IL-29

В свою очередь, активированный STAT3 подавляет дифференцировку кератиноцитов, также вызывая нарушение барьера кожи. Являясь одним из факторов, ответственных за экспрессию IL-23, STAT3 имеет решающее значение для дифференцировки Th17-лимфоцитов [38, 39].

Активированный STAT6 влияет на хемотактанты; способствует снижению экспрессии филаггрина за счет ингибирования STAT3 посредством периостина и IL-24. Кроме того, активированные белки STAT3/STAT5 влияют на окончание периферических нервов и усиливают зуд кожи у больных АтД [31, 32, 33, 34]. Эта сигнальная ось отвечает за синтез IgE В-клетками и продукцию дендритными клетками ряда хемокинов (например, CCL17 и CCL22) [34].

Белки JAK и STAT, помимо IL-4 и IL-13, связываются также с рецепторами других ключевых цитокинов (IL-31, IL-22, TSLP), иммунных клеток, кератиноцитов и периферических сенсорных нейронов [34, 38].

Основываясь на этих знаниях, исследователи рассматривают АтД как кожное воспаление, при котором нарушена передача сигналов от IL-4/IL-13 с участием JAK1 и STAT3 [38].

Таким образом, блокирование оси IL-13/IL-4-STAT3/STAT6 позволит значительно уменьшить эффект не только самих IL-4/IL-13, но и множества других ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе АтД [39, 40, 41].

В свою очередь, это окажет существенное влияние на барьерную функцию кожи и активацию Th2-, Th22- и даже Th17-лимфоцитов. В экспериментальной модели лечение АтД с помощью JAKi приводило к быстрому подавлению зуда, улучшению кожного барьера, а также уменьшению лимфоцитарного инфильтрата и уровня воспалительных цитокинов (например IL-4 и IL-13) [41].

Ингибирование JAK будет способствовать также уменьшению зуда кожи за счет блокирования клеточной сигнализации в ганглиях задних корешков сенсорных нервов, с одной стороны, и частично — за счет ингибирования высвобождения медиаторов зуда из кожи и иммунных клеток [40, 41].

Накопленные научные знания о ключевых путях воспаления и роли IL-4 и IL-13 при АтД привели к разработке новых методов лечения.

Пути ингибирования IL-4 и IL-13

В настоящее время созданы две группы таргетных иммуномодулирующих агентов — биологические препараты и ингибиторы JAK. К вариантам Т2-биологического лечения относят препараты, блокирующие следующие мишени: IgE, IL-4Rα

(анти-IL-4/IL-13) и TSLP. Продолжаются исследования средств, ингибирующих другие цитокины, мембранные молекулы и внутриклеточные сигнальные пути.

Биологическая терапия: дупилумаб

Дупилумаб (Dupixent®, Sanofi, Франция) — первый биологический препарат (моноклональное антитело IgG4), который блокирует IL-4Rα и тем самым ингибирует ось IL-4/IL-13. Однако блокада рецепторов IL-4α не влияет на выработку TSLP и IL-33, которые стимулируют ILC2 и активируют Th2-клетки. По этой причине, возможно, уровни IL-4 и IL-13 в сыворотке крови не снижаются при лечении дупилумабом [42]. Дупилумаб разрешен для лечения умеренной и тяжелой рецидивирующей формы АтД у детей от 6 месяцев и взрослых. Клинически значимое улучшение кожных проявлений заболевания обычно проявляется спустя 2 недели от начала применения дупилумаба, а колонизация кожи *S. aureus* значительно снижается через 3 дня [43]. Принято считать, что при лечении дупилумабом нет необходимости в мониторинге лабораторных анализов со стороны крови, почек, печени и т.п., в том числе у детей в возрасте от 6 месяцев. Однако после 16 недель монотерапии им менее 50% пациентов достигают чистой или почти чистой кожи, т. е. не отвечают на терапию [44]. Также в процессе 8-летнего клинического опыта применения дупилумаба появляется все больше сообщений о парадоксальных эффектах препарата: дупилумаб-ассоциированных артритов, фациальной эритеме, псориазоподобном дерматите [11, 44, 45, 46]. В связи с этим исследователи продолжают поиск более безопасных ингибиторов IL-4Rα. Альтернатива дупилумабу — другой биологический препарат трамокинумаб, ингибитор IL-13, который блокирует связывание IL-13Rα1 и IL-13Rα2. Препарат (торговое наименование Adtralza®, аналогичный препарат компании LEO Pharma A/S — Adbry®) разрешен в США с 2021 г. для лечения АтД средней и тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов. Не все клинические исследования по препаратам на сегодня завершены. Инфекции верхних дыхательных путей и конъюнктивит были наиболее частыми нежелательными явлениями. Лебрикизумаб — еще одно моноклональное антитело IgG4k, которое специфически связывается с IL-13, предотвращая гетеродимеризацию IL-13Rα1/IL-4Rα и последующую передачу сигналов. Более высокая эффективность дупилумаба по сравнению с трамокинумабом или лебрикизумабом заключается в ингибировании передачи сигналов как IL-4, так и IL-13. Однако увеличение частоты конъюнктив-

вита, наблюдаемое при приеме этих трех препаратов, предположительно связано с ингибированием IL-13.

Ингибиторы янускиназ

Ингибиторы JAK (JAKi) представляют собой малые молекулы (< 500 кДа), что способствует их быстрому проникновению в кожу и всасыванию в кишечнике, несмотря на низкую липофильность ($\log p$ от 1,5 до 2) [45].

Пиковая концентрация в плазме и период полувыведения JAKi составляет < 18 часов, а фармакологический эффект не зависит от метаболизма [45]. JAKi являются конечными лекарственными средствами, поэтому их быстрая абсорбция приводит к раннему клиническому эффекту в коже (в частности уменьшению зуда) [45, 46]. В связи с рисками, связанными с иммуносупрессией или ингибированием JAK2, главным образом со стороны крови, лечение JAKi рекомендуют начинать с клинически эффективной наименьшей дозы препарата.

В настоящее время три JAKi разрешено к использованию для лечения АтД — аброцитиниб и упацитиниб, которые на сегодняшний день зарегистрированы также в РФ.

Аброцитиниб (Сайбинкью, Cibinqo®, Пфайзер, США) — селективный ингибитор JAK1, который непосредственно блокирует сигнализацию нескольких воспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе АтД: IL-4, IL-13, IL-31, Th1 (IFN γ) и TSLP [7, 45, 46]. Аброцитиниб не противопоказан при легкой или умеренной печеночной недостаточности, однако его дозу уменьшают вдвое при умеренной/тяжелой почечной недостаточности и в случаях одновременного применения с ингибиторами CYP2C19 (флуконазол, флуоксетин, флувоксамин и тиклопидин); не следует применять аброцитиниб одновременно с мощными индукторами CYP2C9/CYP2C19 (апалутамид и рифампицин), а у больных в возрасте ≥ 65 лет рекомендуемая доза составляет 100 мг 1 раз в день. Противопоказаниями являются: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ; активные серьезные системные инфекции, включая туберкулез; тяжелая печеночная недостаточность; беременность и лактация.

Упацитиниб (Ранвэк, Rinvoq®, AbbVie, США) преимущественно ингибирует передачу сигнала через JAK1, минимально воздействует также на JAK2 и JAK3 (что является причиной нескольких побочных эффектов, особенно в системе кроветворения). Его можно назначать без коррекции дозы больным с нарушением функ-

ции почек или лицам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести. Метаболизируется препарат в цитохроме CYP3A4 с меньшим участием CYP2D6.

Упацитиниб внесен в Клинические Рекомендации Российского дерматологического общества (06.2021 г.) для лечения среднего и тяжелого АтД у взрослых пациентов и детей ≥ 12 лет, которым показано лечение препаратами системного действия. Упацитиниб можно применять в качестве монотерапии или в сочетании с топическими препаратами (ингибиторы кальциневрина, топические глюкокортикостероиды) у подростков с массой тела не менее 40 кг в дозе 15 мг в сутки, а у взрослых в дозе 15 мг или 30 мг в сутки в зависимости от индивидуальных особенностей течения заболевания и переносимости препарата.

Барицитиниб (Olumiant®, Олумиант, Лилли С.А., Испания) — пероральный ингибитор JAK1 и JAK2, одобрен для лечения взрослых с умеренной и тяжелой формой АтД в дозах 2 мг и 4 мг [44, 45, 46]. В Великобритании разрешено назначение барицитиниба в лечении таких пациентов еще до применения дупилумаба. В настоящее время препарат проходит клинические испытания для использования у детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет. Больным в возрасте старше 75 лет показана доза 2 мг.

Для всех JAKi наиболее частыми побочными эффектами были инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, а также герпес-инфекции, которые встречались нечасто [7]. Однако недавно проведенный метаанализ не выявил повышенного риска развития нежелательных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, использующих ингибиторы JAK для лечения дерматологических заболеваний [4].

Заключение

Биологические препараты и пероральные JAKi относятся к системной терапии АтД. Их назначают больным со средней и тяжелой формой АтД, имеющим упорно-рецидивирующее течение. Не существует универсального алгоритма, который помог бы сделать выбор между ними у больных АтД. В Великобритании, например, дупилумаб и барицитиниб (препараты второй линии) назначают лишь в случае неэффективности и/или выраженных побочных явлений на циклоспорин А (препарат первой линии) или неэффективности фототерапии УФ-лучами.

Для принятия индивидуального решения пациент и врач должны совместно обсудить такие

вопросы, как способ приема препарата, его эффективность, безопасность и стоимость, а также необходимость лабораторного мониторинга.

Исходя из механизмов действия, биологические препараты считаются более безопасными, чем JAKi (правда, опасения по поводу последней группы в основном касаются препаратов старого поколения). Как показывают научные дан-

ные, практически все JAKi представляют собой класс препаратов, которые действуют на четыре белка: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. В то же время исследователи продолжают поиск других потенциальных мишеней: например ингибиторов активированных STAT; белков SOCS (супрессоров цитокиновой сигнализации и протеинтирозин-фосфатазы и т. д.).

Список литературы / References

1. Alkon N., Bauer W.M., Krausgruber T., Goh I., Griss J., Nguyen V., Reininger B., Bangert C., Staud C., Brunner P.M., Bock C., Haniffa M., Stingl G. Single-cell analysis reveals innate lymphoid cell lineage infidelity in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2022, Vol. 149, no. 2, pp. 624-639.
2. Ari Ariëns L., van der Schaft J., Bakker D.S., Balak D., Romeijn M.L.E., Kouwenhoven T., Kamsteeg M., Giovannone B., Drylewicz J., van Amerongen C.C.A., Delemarre E.M., Knol E.F., van Wijk F., Nierkens S., Thijs J.L., Schuttelaar M.L.A., de Bruin-Weller M.S. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy*, 2020, Vol. 75, no. 1, pp. 116-126.
3. Banerjee S., Biehl A., Gadina M., Hasni S., Schwartz D.M. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs*, 2017, Vol. 77, no. 5, pp. 521-546.
4. Baurecht H., Rühlemann M.C., Rodríguez E., Thielking F., Harder I., Erken A.S., Stölzl D., Ellinghaus E., Hotze M., Lieb W., Wang S., Heinsen-Groth F.A., Franke A., Weidinger S. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 141, no. 5, pp. 1668-1676.e16.
5. Bieber T. Atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.*, 2008, Vol. 358, no. 14, pp. 1483-1494.
6. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*, 2020, Vol. 75, no. 1, pp. 54-62.
7. Brandt E.B., Sivaprasad U. Th2 cytokines and atopic dermatitis. *J. Clin. Cell Immunol.*, 2011, Vol. 2, no. 3, 110. doi: 10.4172/2155-9899.1000110.
8. Brightling C.E., Saha S., Hollins F. Interleukin-13: prospects for new treatments. *Clin. Exp. Allergy*, 2010, Vol. 40, no. 1, pp. 42-49.
9. Chan L.S., Robinson N., Xu L. Expression of interleukin-4 in the epidermis of transgenic mice results in a pruritic inflammatory skin disease: an experimental animal model to study atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.*, 2001, Vol. 117, no. 4, pp. 977-983.
10. Chapman S., Kwa M., Gold L.S., Lim H.W. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part I. A comprehensive review. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2022, Vol. 86, no. 2, pp. 406-413.
11. Darlenski R., Kozyrskyj A.L., Fluhr J.W., Caraballo L. Association between barrier impairment and skin microbiota in atopic dermatitis from a global perspective: Unmet needs and open questions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 148, no. 6, pp. 387-1393.
12. de Welsch K., Holstein J., Laurence A., Ghoreschi K. Targeting JAK/STAT signalling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data. *Br. J. Dermatol.*, 2020, Vol. 182, no. 2, pp. 418-426.
13. Domínguez-Hüttlinger E., Christodoulides P., Miyauchi K., Irvine A.D., Okada-Hatakeyama M., Kubo M., Tanaka R.J. Mathematical modeling of atopic dermatitis reveals “double-switch” mechanisms underlying 4 common disease phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 139, no. 6, pp. 1861-1872.e7.
14. Dubin C., Del Duca E., Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2021, Vol. 17, pp. 835-852.
15. Facheris P., Jeffery J., Del Duca E., Guttman-Yassky E. The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment. *Cell. Mol. Immunol.*, 2023, Vol. 20, no. 5, pp. 448-474.
16. Fukuyama T., Ganchingco J.R., Mishra S.K., Olivry T., Rzagalinski I., Volmer D.A., Bäumer W. Janus kinase inhibitors display broad anti-itch properties: A possible link through the TRPV1 receptor. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 140, no. 1, pp. 306-309.e3.
17. Furue M., Ulzii D., Vu Y.H., Tsuji G., Kido-Nakahara M., Nakahara T. Pathogenesis of atopic dermatitis: current paradigm. *Iran J. Immunol.*, 2019, Vol. 16, no. 2, pp. 97-107.

18. Furue M. Regulation of Skin Barrier Function via Competition between AHR Axis versus IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 Axis: Pathogenic and Therapeutic Implications in Atopic Dermatitis. *J. Clin. Med.*, 2020, Vol. 9, no. 11, 3741. doi: 10.3390/jcm9113741.
19. Guttman-Yassky E., Irvine A.D., Brunner P.M., Kim B.S., Boguniewicz M., Parmentier J., Platt A.M., Kabashima K. The role of Janus kinase signaling in the pathology of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2023, Vol. 152, no. 6, pp. 1394-1404.
20. Hamid Q., Boguniewicz M., Leung D.Y. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.*, 1994, Vol. 94, no. 2, pp. 870-876.
21. He H., Guttman-Yassky E. JAK inhibitors for atopic dermatitis: an update. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2019, Vol. 20, no. 2, pp. 181-192.
22. Huang I.H., Chung W.H., Wu P.C., Chen C.B. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 1068260. doi: 10.3389/fimmu.2022.1068260.
23. Ingrassia J.P., Maqsood M.H., Gelfand J.M., Weber B.N., Bangalore S., Lo Sicco K.I., Garshick M.S. Cardiovascular and venous thromboembolic risk with JAK inhibitors in immune-mediated inflammatory skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.*, 2024, Vol. 160, no. 1, pp. 28-36.
24. Izuhara K., Arima K., Yasunaga S. IL-4 and IL-13: their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, 2002, Vol. 1, no. 3, pp. 263-269.
25. Kim B.S., Siracusa M.C., Saenz S.A., Noti M., Monticelli L.A., Sonnenberg G.F., Hepworth M.R., Van Voorhees A.S., Comeau M.R., Artis D. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci. Transl. Med.*, 2013, Vol. 5, no. 170, 170ra16. doi: 10.1126/scitranslmed.3005374.
26. Kim R.W., Lam M., Abuabara K., Simpson E.L., Drucker A.M. Targeted systemic therapies for adults with atopic dermatitis: selecting from biologics and JAK inhibitors. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2024, Vol. 25, no. 2, pp. 179-193.
27. Lamiable O., Brewerton M., Ronchese F. IL-13 in dermal type-2 dendritic cell specialization: From function to therapeutic targeting. *Eur. J. Immunol.*, 2022, Vol. 52, no. 7, pp. 1047-1057.
28. Leyva-Castillo J.M., Geha R.S. Cutaneous type 2 innate lymphoid cells come in distinct flavors. *JID Innov.*, 2021, Vol. 1, no. 3, 100059. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100059.
29. Leung D.Y., Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, no. 4, pp. 769-779.
30. Nakashima C., Yanagihara S., Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol. Int.*, 2022, Vol. 71, no. 1, pp. 40-46.
31. Oetjen L.K., Mack M.R., Feng J., Whelan T.M., Niu H., Guo C.J., Chen S., Trier A.M., Xu A.Z., Tripathi S.V., Luo J., Gao X., Yang L., Hamilton S.L., Wang P.L., Brestoff J.R., Council M.L., Brasington R., Schaffer A., Brombacher F., Hsieh C.S., Gereau R.W., Miller M.J., Chen Z.F., Hu H., Davidson S., Liu Q., Kim B.S. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*, 2017, Vol. 171, no. 1, pp. 217-228.e13.
32. Ong P.Y. Atopic dermatitis: is innate or adaptive immunity in control? A clinical perspective. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 943640. doi: 10.3389/fimmu.2022.943640.
33. Pavel P., Blunder S., Moosbrugger-Martinz V., Elias P.M., Dubrac S. Atopic dermatitis: the fate of the fat. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 4, p. 2121. doi: 10.3390/ijms23042121.
34. Roesner L.M., Zeitvogel J., Heratizadeh A. Common and different roles of IL-4 and IL-13 in skin allergy and clinical implications. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 19, no. 4, pp. 319-327.
35. Rojahn T.B., Vorstandlechner V., Krausgruber T., Bauer W.M., Alkon N., Bangert C., Thaler F.M., Sadeghyar F., Fortelny N., Gernedl V., Rindler K., Elbe-Bürger A., Bock C., Mildner M., Brunner P.M. Single-cell transcriptomics combined with interstitial fluid proteomics defines cell type-specific immune regulation in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 146, no. 5, pp. 1056-1069.
36. Sharma M., Leung D., Momenilandi M., Jones L.C.W., Pacillo L., James A.E., Murrell J.R., Delafontaine S., Maimaris J., Vaseghi-Shanjani M., Del Bel K.L., Lu H.Y., Chua G.T., Di Cesare S., Fornes O., Liu Z., Di Matteo G., Fu M.P., Amodio D., Tam I.Y.S., Chan G.S.W., Sharma A.A., Dalmann J., van der Lee R., Blanchard-Rohner G., Lin S., Philippot Q., Richmond P.A., Lee J.J., Matthews A., Seear M., Turvey A.K., Philips R.L., Brown-Whitehorn T.F., Gray C.J., Izumi K., Treat J.R., Wood K.H., Lack J., Khleborodova A., Niemela J.E., Yang X., Liang R., Kui L., Wong C.S.M., Poon G.W.K., Hoischen A., van der Made C.I., Yang J., Chan K.W., Rosa Duque J.S.D., Lee P.P.W., Ho M.H.K., Chung B.H.Y., Le H.T.M., Yang W., Rohani P., Fouladvand A., Rokni-Zadeh H., Changi-Ashtiani M., Miryounesi M., Puel A., Shahrooei M., Finocchi A., Rossi P., Rivalta B., Cifaldi C., Novelli A., Passarelli C., Arasi S., Bullens D., Sauer K., Claeys T., Biggs C.M., Morris E.C., Rosenzweig S.D., O'Shea J.J., Wasserman W.W., Bedford H.M., van Karnebeek C.D.M., Palma P., Burns S.O., Meyts I., Casanova J.L., Lyons J.J., Parvaneh N., Nguyen A.T.V., Cancrini C., Heimall J., Ahmed H., McKinnon M.L., Lau Y.L., Béziat V., Turvey S.E. Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease. *J. Exp. Med.*, 2023, Vol. 220, 20221755. doi: 10.1084/jem.20221755.

37. Simpson E.L., Schlievert P.M., Yoshida T., Lussier S., Boguniewicz M., Hata T., Fuxench Z., de Benedetto A., Ong P.Y., Ko J., Calatroni A., Rudman Spergel A.K., Plaut M., Quataert S.A., Kilgore S.H., Peterson L., Gill A.L., David G., Mosmann T., Gill S.R., Leung D.Y.M., Beck L.A. Rapid reduction in *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis subjects following dupilumab treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2023, Vol. 152, no. 5, pp. 1179-1195.
38. Su Z., Zeng Y.P. Dupilumab-associated psoriasis and psoriasiform manifestations: a scoping review. *Dermatology*, 2023, Vol. 239, no. 4, pp. 646-657.
39. Sugaya M. The role of Th17-related cytokines in atopic dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 4, 1314. doi: 10.3390/ijms21041314.
40. Tatsuno K., Fujiyama T., Yamaguchi H., Waki M., Tokura Y. TSLP directly interacts with skin-homing Th2 cells highly expressing its receptor to enhance IL-4 Production in Atopic Dermatitis. *J. Invest. Dermatol.*, 2015, Vol. 135, no. 12, pp. 3017-3024.
41. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.*, 2010, Vol. 58, no. 1, pp. 1-7.
42. Toyama S., Tominaga M., Takamori K. Connections between immune-derived mediators and sensory nerves for itch sensation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 22, 12365. doi: 10.3390/ijms222212365.
43. Tsoi L.C., Rodriguez E., Degenhardt F., Baurecht H., Wehkamp U., Volks N., Szymczak S., Swindell W.R., Sarkar M.K., Raja K., Shao S., Patrick M., Gao Y., Uppala R., Perez White B.E., Getsios S., Harms P.W., Maverakis E., Elder J.T., Franke A., Gudjonsson J.E., Weidinger S. Atopic dermatitis Is an IL-13-dominant disease with greater molecular heterogeneity compared to psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2019, Vol. 139, no. 7, pp. 1480-1489.
44. Welsch K., Holstein J., Laurence A., Ghoreschi K. Targeting JAK/STAT signalling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors. *Eur. J. Immunol.*, 2017, Vol. 47, no. 7, pp. 1096-1107.
45. Xiao S., Lu Z., Steinhoff M., Li Y., Buhl T., Fischer M., Chen W., Cheng W., Zhu R., Yan X., Yang H., Liu Y., Dou Y., Wang W., Wang J., Meng J. Innate immune regulates cutaneous sensory IL-13 receptor alpha 2 to promote atopic dermatitis. Innate immune regulates cutaneous sensory IL-13 receptor alpha 2 to promote atopic dermatitis. *Brain Behav. Immun.*, 2021, Vol. 98, pp. 28-39.
46. Zheng T., Oh M.H., Oh S.Y., Schroeder J.T., Glick A.B., Zhu Z. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J. Invest. Dermatol.*, 2009, Vol. 129, no. 3, pp. 742-451.

Автор:

Мачарадзе Д.Ш. — д.м.н., ведущий научный сотрудник
клинического отдела ФБУН «Московский научно-
исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии имени Г.Н. Габричевского»
Роспотребнадзора, Москва, Россия

Author:

Macharadze D.Sh., PhD, MD (Medicine), Leading Research
Associate, Clinical Department, G. Gabrichevsky Research
Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian
Federation

Поступила 18.08.2024
Принята к печати 14.09.2024

Received 18.08.2024
Accepted 14.09.2024