

РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Быстрицкая Е.П.¹, Мурашкин Н.Н.^{2,3}, Наумова Е.А.⁴,
Материкин А.И.², Солнцева В.К.³

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

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме. Атопический дерматит (АтД) — генетически детерминированное хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Среди этиологических факторов, способствующих развитию АтД, принято выделять несколько составляющих: аллергические реакции, воспалительные реакции в коже, влекущие за собой нарушение барьерной функции, влияние и взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды. Эпигенетические механизмы также играют одну из ключевых ролей в иммунной регуляции. Целью этой работы является изучение полногеномного профиля метилирования в коже у детей с АтД в стадии обострения, а также определение изменения уровня экспрессии генов иммунного ответа, связанных общими сигнальными путями, на фоне терапии. С помощью полногеномного секвенирования исследовалось метилирование в образцах кожи от пациентов с АтД и контроля. Последовательно проводились этапы биоинформатической обработки данных. Изменение уровня экспрессии генов *TLR2*, *TLR9*, *IL4*, *IL13*, *CAMP*, *DEFB1* до и после лечения проводили при помощи ОТ-ПЦР-РВ на образцах мононуклеарных клеток крови. При сравнении образцов от пациентов с АтД и здоровых детей были показаны изменения в метилировании 2364 областей геномной ДНК с соответствующими им конкретными генами. Среди выявленных генов отбирались те, которые имеют отношение к процессам, связанным с патогенезом АтД. На следующем этапе оценивали изменение экспрессии описываемых показателей иммунитета (*TLR2*, *TLR9*; *IL4*, *IL13*, *DEFB1*, *CAMP*) согласно типу применяемого лечения в динамике. Для этого пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от назначения системной терапии. Через три месяца после лечения уровень экспрессии по всем изучаемым показателям иммунитета снижался. Однако достоверное снижение экспрессии практически по всем параметрам (за исключением гена *DEFB1*)

Адрес для переписки:

Быстрицкая Елизавета Петровна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.
Тел.: 8 (915) 155-86-18.
E-mail: lisabystritskaya@gmail.com

Address for correspondence:

Elizaveta P. Bystritskaya
I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera
5a Malyy Kazenny Lane
Moscow
105064 Russian Federation
Phone: +7 (915) 155-86-18.
E-mail: lisabystritskaya@gmail.com

Образец цитирования:

Е.П. Быстрицкая, Н.Н. Мурашкин, Е.А. Наумова,
А.И. Материкин, В.К. Солнцева «Роль эпигенетических
факторов при атопическом дерматите в детском
возрасте» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26,
№ 5. С. 1009-1016.
doi: 10.15789/1563-0625-TRO-16816

© Быстрицкая Е.П. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.P. Bystritskaia, N.N. Murashkin, E.A. Naumova,
A.I. Materikin, V.K. Solntseva "The role of epigenetic
factors in childhood atopic dermatitis", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 5,
pp. 1009-1016.
doi: 10.15789/1563-0625-TRO-16816

© Bystritskaia E.P. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-TRO-16816

регистрируется в группе, в которой в дополнение к топическому лечению применялась системная терапия (дупилумаб). При этом индекс SCORAD после проведения лечения в среднем улучшился на 63% и составил $17 \pm 6,0$ баллов. Таким образом, системная терапия, направленная на подавление сигналов цитокинов IL-4 и IL-13, опосредованно приводит и к нормализации уровней экспрессии факторов врожденного иммунитета. Изучение регуляции молекулярно-генетических механизмов иммунитета, вовлеченных в процессы воспалительных реакций при АтД, способствует уточнению иммунопатогенеза этого заболевания, определению диагностических маркеров и мишеней для таргетной лекарственной терапии.

Ключевые слова: атопический дерматит, эпигенетика, метилирование, врожденный иммунитет, экспрессия генов, цитокины

THE ROLE OF EPIGENETIC FACTORS IN CHILDHOOD ATOPIC DERMATITIS

Bystritskaia E.P.^a, Murashkin N.N.^{b,c}, Naumova E.A.^d, Materikin A.I.^b, Solntseva V.K.^c

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

^b Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

^d M. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Atopic dermatitis (AD) is a genetically determined chronic inflammatory skin disease characterized by itching, relapsing course, age-related features of the lesion morphology and localization. The etiological factors contributing to the development of AD are: allergic reactions, inflammatory reactions in the skin, leading to a barrier disfunction, the affect and interaction of genetic and environmental factors. Epigenetic mechanisms also play a key role in immune regulation. The aim of this work is to study the genome-wide methylation profile in the skin of children with AD in the acute stage, as well as to determine changes in the expression level of immune response genes associated with common signaling pathways during therapy. Whole-genome sequencing was conducted to examine methylation in the skin samples from AD patients and controls. The stages of bioinformatics data processing were carried out. Changes in the expression levels of the *TLR2*, *TLR9*, *IL4*, *IL13*, *CAMP*, and *DEFB1* genes before and after treatment were carried out using RT-PCR-RT on samples of mononuclear blood cells. When comparing samples from patients with AD and healthy children, changes were shown in the methylation of 2364 regions of genomic DNA with their corresponding specific genes. Among the identified genes, those related to processes associated with the pathogenesis of AD were selected. At the next stage, changes in the expression of the described immunity factors (*TLR2*, *TLR9*, *IL-4*, *IL-13*, *DEFB1*, *CAMP*) were assessed over time according to the type of treatment. For this purpose, patients were divided into 2 groups depending on the prescription of systemic therapy. Three months after treatment, the level of expression for all studied immune factors decreased. However, a significant decrease in expression for almost all parameters (except for the *DEFB1* gene) was recorded in the group in which systemic therapy (dupilumab) was used in addition to topical treatment. At the same time, the SCORAD index after treatment improved by an average of 63% and amounted to 17 ± 6.0 points. Thus, systemic therapy aimed at suppressing signaling of IL-4 and IL-13 cytokines indirectly leads to normalization of the expression levels of innate immune factors. Studying the regulation of molecular genetic mechanisms of immunity involved in the processes of inflammation in AD helps to clarify the immunopathogenesis of this disease, determine diagnostic markers and targets for drug therapy.

Keywords: atopic dermatitis, epigenetics, methylation, innate immunity, gene expression, cytokines

Введение

Атопический дерматит (АтД) — генетически детерминированное хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зу-

дом, рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [2, 4]. Распространенность АтД среди детского населения составляет 20%, среди

взрослого — до 8%. Дебют заболевания приходится на детский возраст.

Среди этиологических факторов, способствующих развитию АтД, принято выделять несколько составляющих. К ним относятся аллергические реакции, воспалительные реакции в коже, влекущие за собой нарушение барьерной функции, влияние и взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды [5]. Эпигенетические механизмы также играют одну из ключевых ролей в иммунной регуляции и находятся под влиянием разнообразных факторов окружающей среды, приводящих к модификации активности генов.

Целью этой работы является изучение полногеномного профиля метилирования в коже у детей с АтД в стадии обострения, а также определение изменения уровня экспрессии генов иммунного ответа, связанных общими сигнальными путями, на фоне терапии.

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и одобрено локальным этическим комитетом при ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» (протокол заседания локального совета по этике №5 от 12 мая 2022 г.). Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование был включен 81 ребенок, из них основную группу составили 55 пациентов с АтД. Участниками исследования являлись 34 мальчика и 21 девочка; средний возраст составил 14 лет (от 6 до 18 лет). В исследуемые группы были включены пациенты с различной степенью тяжести АтД: среднетяжелой ($n = 38$) и тяжелой ($n = 17$). Контрольную группу составили 26 относительно здоровых детей от 6 до 18 лет. Тяжесть АтД оценивали с применением метода SCORAD (среднетяжелая форма АтД: от 25 до 50; тяжелая форма: более 50).

Все пациенты получали препараты наружного применения (местные глюкокортикостероиды средней и высокой активности, топические ингибиторы кальциневрина); 20 пациентов основной группы дополнительно получали системную терапию препаратом дупилумаб.

Для исследования метилирования было проведено полногеномное секвенирование трех образцов кожи от пациентов с АтД и трех контрольных образцов. Материалом для исследования являлись биоптаты пораженных участков кожи, из которых выделяли геномную ДНК набором реагентов Monarch Genomic DNA purification kit

(New England Biolabs, США). Использовали секвенатор III поколения MinION (Oxford Nanopore Technologies, Великобритания) с проточными ячейками SpotON Flow Cell (R9.4.1). В ходе работы применяли протокол лигирования ДНК №SQK-LSK109.

Биоинформатический анализ проводился поэтапно (получение сырых данных — определение модифицированных (метилированных) оснований — картирование на референсный геном (GRCh38.dna) — сортировка и индексация выравнивания, агрегация 5mC — фильтр непарных прочтений — объединение файлов — определение дифференциально метилированных участков генома). При анализе паттернов метилирования использовали статистический показатель areaStat (сумма значений t-тестов для каждого сайта дифференциального метилирования в последовательности гена или на выбранном интервале ДНК). Разница уровней метилирования у пациентов с АтД и здоровых добровольцев считалась тем больше, чем больше значение areaStat, и наоборот. Для систематизации выявленных дифференциально метилированных генов был проведен их онтологический анализ с использованием электронного ресурса DAVID.

Для оценки изменения уровня экспрессии генов *TLR2*, *TLR9*, *IL4*, *IL13*, *CAMP*, *DEFB1* до и после лечения выделяли РНК (Extract RNA, Евроген, Россия) из мононуклеарных клеток крови пациентов и здорового контроля, и далее проводили реакцию обратной транскрипции («ОТ-1», Синтол, Россия) и ПЦР-РВ. В реакции использовались специфические последовательности праймеров (Синтол, Россия), которые подбирались с помощью программы Primer-BLAST (NCBI). ПЦР-анализ в режиме реального времени проводился на приборе Rotor-Gene Q (QIAGEN Hiden, Германия). Реакция проводилась при следующих условиях: 1) 95°C — 5 мин — 1 цикл; 2) 95°C — 15 сек, 60 °C (или 58 °C) — 50 сек — 40 циклов. Обработка полученных данных (Ct) проводилась методом $2^{-\Delta\Delta C(t)}$ относительно уровня экспрессии гена домашнего хозяйства β -актина (*ACTB*) [6].

Анализ полученных данных, представленных в относительных единицах, проводился в несколько этапов в программе MS Excel. Статистическая достоверность между группами данных рассчитывалась при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни, а также Н-теста Краскела–Уоллиса.

Результаты и обсуждение

Сводные данные по описанным и классифицированным дифференциально метилированным генам представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО МЕТИЛИРОВАННЫЕ ГЕНЫ, ПОТЕНЦИАЛЬНО ВОВЛЕЧЕННЫЕ В ПАТОГЕНЕЗ АтД

TABLE 1. DIFFERENTIALLY METHYLATED GENES POTENTIALLY INVOLVED IN AD PATHOGENESIS

Ген Gene	Значение areaStat areaStat value	Статус метилования Methylation status	Возможный сигнальный путь Possible signaling pathway
Кератиноциты Keratinocytes			
Процессы транскрипции и транскрипционные модификации: Transcription processes and modifications:			
FLNA	-1208,77	деметилован demethylated	регуляция актинового цитоскелета actin cytoskeleton regulation
CEBPG	57,04	метилован methylated	ЖАК-, PI3K/Akt-, p38 MAPK-сигнальный путь JAK-, PI3K/Akt-, p38 MAPK-signaling pathway
CARD11	102,69	метилован methylated	NF-κB-сигнальный путь NF-κB-signaling pathway
NFIA	112,52	метилован methylated	дифференцировка нейробластов, кератиноцитов neuroblasts and keratinocytes differentiation
EHMT1	143,67	метилован methylated	модификация хроматина chromatin modification
MAPK14	173,79	метилован methylated	p38 MAPK-сигнальный путь p38 MAPK-signaling pathway
RUNX3	1409,76	метилован methylated	Th1-, Th2-клеточная дифференцировка Th1-, Th2- differentiation
Процессы, связанные с работой малых ГТФаз: Small GTPases processes:			
CCR7	-98,72	деметилован demethylated	хемокиновый сигнальный путь chemokine signaling pathway
DOCK1	-67,24	деметилован demethylated	регуляция актинового цитоскелета actin cytoskeleton regulation
DOCK2	104,57	метилован methylated	хемокиновый сигнальный путь chemokine signaling pathway
Поддержание целостности и нормального функционирования кожного барьера: Normal functioning of the skin barrier:			
HIC1	-1173,00	деметилован demethylated	WNT-зависимый сигнальный путь WNT-dependent signaling pathway
ALOX12	-730,90	деметилован demethylated	метаболический сигнальный путь metabolic signaling pathway
PRSS3	-206,14	деметилован demethylated	PRSS3-PAR-сигнальный путь PRSS3-PAR-signaling pathway
FYN	-80,57	деметилован demethylated	регуляция актинового цитоскелета actin cytoskeleton regulation
CTNNBIP1	-71,69	деметилован demethylated	WNT-зависимый сигнальный путь WNT-dependent signaling pathway
BARX1	-60,16	деметилован demethylated	WNT-зависимый сигнальный путь WNT-dependent signaling pathway
TLE1	-56,83	деметилован demethylated	WNT-зависимый сигнальный путь WNT-dependent signaling pathway

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Ген Gene	Значение areaStat areaStat value	Статус метилования Methylation status	Возможный сигнальный путь Possible signaling pathway
GRB10	-49,90	деметилован demethylated	WNT-зависимый сигнальный путь WNT-dependent signaling pathway
TRABD2B	48,52	метилован methylated	WNT-зависимый сигнальный путь WNT-dependent signaling pathway
XIRP2	52,01	метилован methylated	регуляция актинового цитоскелета actin cytoskeleton regulation
WVOX	53,44	метилован methylated	WNT-зависимый сигнальный путь WNT-dependent signaling pathway
TAX1BP3	60,67	метилован methylated	WNT-зависимый сигнальный путь WNT-dependent signaling pathway
FAT1	66,24	метилован methylated	регуляция актинового цитоскелета actin cytoskeleton regulation
DEFB124	113,86	метилован methylated	MAPK-, NF-κB-сигнальный путь MAPK-, NF-κB-signaling pathway
DACT3	3633,33	метилован methylated	WNT-зависимый сигнальный путь WNT-dependent signaling pathway
Иммунные клетки Immune cells			
Процессы транскрипции и транскрипционные модификации: Transcription processes and modifications:			
GATA3	-298,67	деметилован demethylated	Th1-, Th2-, Th17-клеточная дифференцировка Th1-, Th2-, Th17-cell differentiation
GATA4	-99,13	деметилован demethylated	Ca-зависимый сигнальный путь Ca dependent signaling pathway
VAV1	-63,49	деметилован demethylated	хемокиновый сигнальный путь chemokine signaling pathway
MAP3K8	-61,30	деметилован demethylated	p38 MAPK-сигнальный путь p38 MAPK-signaling pathway
MAP2K6	-42,97	деметилован demethylated	p38 MAPK-сигнальный путь p38 MAPK-signaling pathway
MAP2K4	96,00	метилован methylated	MKK/JNK-сигнальный путь MKK/JNK-signaling pathway
MAP2K2	140,56	метилован methylated	MKK/JNK-сигнальный путь MKK/JNK-signaling pathway
JAK3	376,90	метилован methylated	JAK-STAT сигнальный путь JAK-STAT signaling pathway
Регуляция дифференцировки дендритных клеток: Regulation of dendritic cell differentiation:			
SLC9A6	-687,81	деметилован demethylated	дифференцировка дендритных клеток dendritic cell differentiation
PAK2	-116,90	деметилован demethylated	MAPK-сигнальный путь; дифференцировка дендритных клеток MAPK-signaling pathway; dendritic cell differentiation
EPHB2	-75,00	деметилован demethylated	EphrinB2-сигнальный путь; дифференцировка дендритных клеток EphrinB2-signaling pathway; dendritic cell differentiation

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В МНК У ПАЦИЕНТОВ С АтД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЯЕМОЙ ТЕРАПИИ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 2. PBMS GENE EXPRESSION IN AD PATIENTS DEPENDING ON THE THERAPY USED, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Экспрессия гена (значения $2^{-\Delta\Delta Ct}$, отн. ед.) Gene expression ($2^{-\Delta\Delta Ct}$), rel. units	1 Пациенты с АтД до лечения, топическая терапия Patients with AD before treatment, topical therapy	2 Пациенты с АтД после лечения, топическая терапия Patients with AD after treatment, topical therapy	3 Пациенты с АтД до лечения, топическая + системная терапия Patients with AD before treatment, topical + systemic therapy	4 Пациенты с АтД после лечения, топическая + системная терапия Patients with AD after treatment, topical + systemic therapy	p
TLR2	4476,77 (66,66-19833,37)	104,69 (18,13-10809,41)	9069,19 (168,89-173568,39)	30,33* (3,84-1968,13)	$p_{1/2} - ns$ $p_{3/4} < 0,05$
TLR9	935,76 (35,24-3467,54)	110,38 (20,17-1201,19)	955,43 (256,74-4259,49)	56,89* (7,67-910,18)	$p_{1/2} - ns$ $p_{3/4} < 0,05$
IL4	643,73 (34,99-6900,45)	66,12 (17,35-333,65)	649,22 (143,29-2136,25)	238,86* (24,93-580,04)	$p_{1/2} - ns$ $p_{3/4} < 0,05$
IL13	249,00 (6,83-2718,99)	7,06 (4,98-308,69)	380,04 (52,71-6122,90)	3,13* (0,66-13,00)	$p_{1/2} - ns$ $p_{3/4} < 0,01$
CAMP	9,19 (4,42-28,71)	19,82 (0,82-55,05)	11,63 (6,82-24,59)	1,21* (0,10-9,85)	$p_{1/2} - ns$ $p_{3/4} < 0,05$
DEFB1	149,30 (17,85-461,74)	46,53 (10,27-163,39)	131,60 (86,93-684,44)	39,50 (0,79-290,02)	$p_{1/2} - ns$ $p_{3/4} - ns$

Примечание. В колонке «p» показана степень достоверности для пар групп (1 и 2; 3 и 4). Серым цветом и звездочкой выделены группы с достоверно пониженным значением экспрессии. Достоверность между группами оценивалась по критерию Манна–Уитни.

Note. Column “p” shows the significance for pairs of groups (1 and 2; 3 and 4). Groups with significantly reduced expression values are highlighted in gray and an asterisk. Reliability between groups was assessed using the Mann–Whitney U test.

При сравнении образцов от пациентов с АтД и здоровых детей были показаны изменения в метилировании 2364 областей геномной ДНК с соответствующими им конкретными генами. Среди выявленных генов отбирались те, которые имеют отношение к процессам, связанным с патогенезом АтД.

Функционально гены, даже в рамках одной группы, дополняют друг друга или, наоборот, проявляют антагонистические свойства (хотя генов, способствующих нормальному функционированию кожного барьера и при этом находя-

щихся в состоянии активации, меньше). Поэтому при развитии патологического процесса важно рассматривать все факторы вместе.

Исходя из полученных данных по дифференциально метилированным генам, для экспрессионного анализа были отобраны гены, входящие в MyD88-зависимый сигнальный путь (*TLR2*, *TLR9*, *IL4*, *IL13*), а также гены АМП (*DEFB1*, *CAMP*).

Изменение экспрессии описываемых показателей иммунитета было также проанализировано согласно типу применяемого лечения в дина-

мике. Для этого пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от назначения системной терапии. Полученные данные представлены в таблице 2.

Из представленных результатов следует, что в целом через три месяца после лечения уровень экспрессии по всем изучаемым показателям иммунитета снижался. Однако достоверное снижение экспрессии практически по всем параметрам (за исключением гена *DEFB1*) регистрируется в группе, в которой в дополнение к топическому лечению применялась системная терапия (дупиумаб). При этом индекс SCORAD после проведения лечения в среднем улучшился на 63% и составил $17 \pm 6,0$ баллов. Так, основные цитокины IL-4 и IL-13, на которые направлено действие этого препарата, показали нормализацию экспрессии своих генов после лечения в 3 и 127 раз соответственно (медиана для IL-4 после терапии равна 238,86; для IL-13 равна 3,13). Уровни экспрессии показателей врожденного иммунитета также снижались. Для TLRs наблюдалось снижение в 302 (для гена *TLR2*) и 16,7 (для гена *TLR9*) раз. Активация гена кателицидина снижалась (в 12 раз по сравнению с состоянием до лечения, $Me = 1,21$). Таким образом, системная терапия, направленная на подавление сигналов цитокинов IL-4 и IL-13, опосредованно приводит и к нормализации уровней экспрессии факторов врожденного иммунитета.

АтД в стадии обострения имеет уникальный иммунологический профиль, который характе-

ризуется активацией экспрессии генов *TLR2* и *TLR9* в иммунологических клетках крови [7, 8].

В настоящий момент данных по поводу функционального значения антимикробных пептидов HBD1 и LL37 в крови при АтД не так много [1]. Помимо антибактериальной, противогрибковой и противовирусной активности, эти белки участвуют в хемотаксисе клеток, индукции иммунных медиаторов и регуляции воспалительного ответа.

Существует множество данных, что IL-4 и IL-13 цитокины играют центральную роль в поддержании воспаления при АтД и являются мишенями для препарата дупиумаба, при применении которого происходит подавление молекул, участвующих в воспалительной реакции Th2-типа. Было показано, что IL-4 инициирует Th2-иммунный ответ, тогда как IL-13 отвечает за его длительное поддержание [3]. Оба цитокина оказывают влияние на синтез IgE, также участвующего в патогенезе atopического дерматита.

Заключение

Изучение регуляции молекулярно-генетических механизмов иммунитета, вовлеченных в процессы воспалительных реакций при АтД, способствует уточнению иммунопатогенеза этого заболевания, определению диагностических маркеров и мишеней для таргетной лекарственной терапии.

Список литературы / References

1. Быстрицкая Е.П., Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Наумова Е.А., Яковлева И.В., Вартанова Н.О., Свитич О.А. Экспрессия генов HBD1 и LL37 при atopическом дерматите у детей и подростков // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 405-410. [Bystritskaya E.P., Murashkin N.N., Materikin A.I., Naumova E.A., Yakovleva I.V., Vartanova N.O., Svitich O.A. HBD1 and LL37 gene expression in children with atopical dermatitis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 405-410. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1194-HAL.
2. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм atopического дерматита в детском возрасте // Вопросы современной педиатрии, 2020. Т. 19, № 6. С. 432-443. [Murashkin N.N., Namazova-Baranova L.S., Opryatin L.A., Epishev R.V., Materikin A.I., Ambarchian E.T. Biologic Therapy of Moderate and Severe Forms of Atopic Dermatitis in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Issues of Modern Pediatrics*, 2020, Vol. 19, no. 6, pp. 432-443. (In Russ.)]
3. Czarnowicki T., Gonzalez J., Shemer A., Malajian D., Xu H., Zheng X. Severe atopical dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, no. 1, pp. 104-115.e7.
4. Langan S.M., Irvine A.D., Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2020, Vol. 396, no. 10247, pp. 345-360.
5. Lebwohl M.G., Del Rosso J.Q., Abramovits W., Berman B., Cohen D.E., Guttman E. Pathways to managing atopical dermatitis: consensus from the experts. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 2013, Vol. 6, no. 7 Suppl., pp. S2-S18.

6. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method. *Methods*, 2001, Vol. 25, no. 4, pp. 402-408.
7. Miller L.S. Toll-like receptors in skin. *Adv. Dermatol.*, 2008, Vol. 24, pp. 71-87.
8. Yu Y., Lin D., Cai X., Cui D., Fang R., Zhang W., et al. Enhancement of Chemokine mRNA Expression by Toll-Like Receptor 2 Stimulation in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Atopic Dermatitis. *BioMed Res. Int.*, 2020, Vol. 2020, pp. 1-7.

Авторы:

Быстрицкая Е.П. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Мурашкин Н.Н. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Наумова Е.А. — научный сотрудник кафедры генетики, биологический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Материкин А.И. — к.м.н., врач-дерматовенеролог, отделение дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Солнцева В.К. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Authors:

Bystritskaya E.P., Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Murashkin N.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Senior Research Associate, Head of the Department of Dermatology, Head of the Laboratory of Skin Pathology in Children, Medical Research Center for Children's Health; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Naumova E.A., Research Associate, Genetics Department, M. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Materikin A.I., PhD (Medicine), Dermatovenereologist, Department of Dermatology, Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Solntseva V.K., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Поступила 31.03.2024
Отправлена на доработку 08.04.2024
Принята к печати 10.04.2024

Received 31.03.2024
Revision received 08.04.2024
Accepted 10.04.2024