

На правах рукописи



Хасанова Алина Рашидовна

**Значение сывороточных уровней и генетических особенностей
интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности
терапии больных атопическим дерматитом**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Плахова Ксения Ильинична

Официальные оппоненты:

Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Хайрутдинов Владислав Ринатович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное военное общеобразовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра кожных и венерических болезней, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» марта 2023 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, ул. Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями морфологии и локализации очагов поражения. АтД в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи у пациентов различных возрастных групп (Кубанов А. А. и др., 2020). Заболеваемость АтД среди населения увеличивается с каждым годом, возрастает количество тяжелых, инвалидизирующих форм АтД. Пациенты с тяжелым течением АтД и члены их семей зачастую сталкиваются со значительным ухудшением качества жизни (Кубанов А. А. и др., 2020).

На развитие АтД влияют факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность, которые в дальнейшем реализуются комплексом иммунологических нарушений. Молекулярно-генетические исследования значительно расширили знания о генетических факторах наследственной предрасположенности к развитию данного заболевания (Ляпунова А. А., 2004, Саликова Т. И. и др., 2010; Карунас А. С. и др., 2012; Lesiak A. et al., 2014; Bieber et al., 2012).

Интерлейкины играют иммунорегулирующую роль в развитии воспалительного процесса при АтД. Одним из ключевых звеньев в патогенезе считается сдвиг Th-1/Th-2-цитокинового профиля в сторону Th2-реакций (Волкова Е. Н., 2014). Таким образом, в острой фазе АтД наблюдается избыток цитокинов Th-2, включая ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13, которые в дальнейшем способствуют усиленной выработке IgE (Гималова Г. Ф., 2012).

Полиморфные варианты различных участков генов рецепторов цитокинов оказывают влияние на синтез соответствующего белка, что в дальнейшем может приводить к изменению функции цитокинов (Балаболкин И. И., Тюменцева Е. С., 2009; Shang H. et al, 2016). Выявлено сцепление аллергических заболеваний с хромосомной областью 5q31-33, в которой локализован кластер Th-2 клеток, в том числе гены *ИЛ 4* и *ИЛ 13*, экспрессия которых входит в каскад синтеза цитокинов в ходе развития IgE-опосредованного воспаления (Kiyohara C., 2008, Hussein Y.M., 2016). В ряде генетических исследований, проведенных в различных популяциях, выявлены взаимосвязи полиморфизмов генов цитокинов с развитием атопических заболеваний и, в частности, АтД. При анализе полиморфизмов гена *ИЛ 13* промоторной области -1112С/Т, выявлена

ассоциация генотипа Т/Т с высокими сывороточными концентрациями ИЛ 13, также носители генотипа Т/Т чаще страдают тяжелым течением АтД (Glen J. et al., 2012). Наличие генотипов С/С гена *ИЛ 13* промоторной области 1512 С/А и С/Т гена *ИЛ 13* промоторной области -1112 С/Т ассоциируется с высокими сывороточными уровнями общего IgE, а также с развитием атопии у детей Кореи (Hyu-Bin K. et al., 2006). Наличие аллеля G полиморфизма -1082 G/A гена *ИЛ 10* предрасполагает к высоким сывороточным концентрациям ИЛ 10 у взрослых пациентов с АтД в Польше (Leisak A. et al., 2014). Частота генотипа Т/Т гена *ИЛ 10* промоторной области -819 С/Т у пациентов с АтД выявляется чаще, чем у здоровых людей из контрольной группы в Индии (Jain S. et al., 2017). Выявлена ассоциация полиморфизмов -819 С/Т и -592 С/А промоторной области гена *ИЛ 10* с развитием АтД у детей в Корее, что, возможно, обуславливает повышенную продукцию ИЛ 10 в сыворотке крови (Sohn M. A. et al., 2007). Выявлена взаимосвязь генотипов -589 С/Т гена ИЛ 4, -819 С/С и -592 С/А гена *ИЛ 10* с развитием АтД у детей из Чешской республики (Kauserova J. et al., 2012). В настоящее время недостаточно достоверных сведений о распределении полиморфизмов генов *ИЛ 4*, *ИЛ 10* и *ИЛ 13* у взрослых пациентов с АтД в Российской популяции.

Эффективность современных методов лечения АтД обуславливается их способностью оказывать влияние на факторы иммунопатогенеза заболевания.

Ввиду длительного хронического течения заболевания, важную роль в лечении АтД среднетяжелого и тяжелого течения занимают немедикаментозные методы лечения – физиотерапевтические, которые позволяют снизить длительность воздействия медикаментозного лечения.

Среди физиотерапевтических методов, применяемых для лечения дерматологических заболеваний, лидирующее место занимает фототерапевтическое лечение. Воздействие УФ-излучения на кожу оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, а также противозудное действие. Механизмы действия фототерапевтического лечения связаны с иммуномодуляцией посредством апоптоза воспалительных клеток, ингибирования клеток Лангерганса и изменения продукции цитокинов (Wollenberg A. et al., 2018). Фототерапия лучами УФ-спектра, применяемая для лечения больных АтД со среднетяжелым и тяжелым течением, способна оказывать нормализующее иммунологическое действие (Алипов Н. В., 2019).

В литературе приведены данные терапевтического воздействия низкими (5–20 Дж/см²) и средними (30–40 Дж/см²) дозами ультрафиолетового излучения УФА-1 диапазона с длиной волны 350–400 нм, которые обладают иммуносупрессивным действием за счет снижения содержания в участках пораженной кожи γ -интерферона и CD4⁺ лимфоцитов (Авиденко И. Н., 2009). Проводимое фототерапевтическое лечение ультрафиолетовым излучением 311 нм приводит к снижению изначально высоких уровней ИЛ 1, ФНО- α , ИЛ 2 и к повышению изначально сниженного ИЛ 4, что коррелирует с разрешением воспалительного кожного процесса (Талыбова А. М., 2011). Однако данные о влиянии фототерапевтического лечения на сывороточные концентрации патогенетически значимых цитокинов, таких как ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у взрослых пациентов с АтД в настоящее время ограничены и противоречивы.

Учитывая вышеизложенное, **целью** исследования явилось усовершенствование диагностики и лечения атопического дерматита на основе оценки комплексных значений сывороточных уровней ИЛ 4, ИЛ 10, ИЛ 13 и генетического полиморфизма в генах их кодирующих.

В соответствии с целью исследования, поставлены **задачи**:

1. Оценить сывороточные уровни интерлейкинов 4, 10 и 13 у больных среднетяжелым и тяжелым течением АтД.
2. Изучить влияние УФБ терапии с длиной волны 311 нм на сывороточные уровни ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с АтД.
3. Изучить распределение генетических полиморфизмов, локализованных в регуляторных областях генов *ИЛ 4* (-589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819 С/Т) у пациентов с АтД и здоровых лиц.
4. Изучить ассоциацию исследуемых генетических полиморфизмов и сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с АтД.
5. Изучить клиническую эффективность терапии УФБ 311 нм у больных АтД в зависимости от генетических полиморфизмов, локализованных в регуляторных областях генов *ИЛ 4* (-589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819 С/Т).

Научная новизна

Научную новизну диссертационного исследования составляют следующие положения:

Впервые показано значение сывороточных уровней ИЛ 10 и ИЛ 13 как иммунологических критериев эффективности терапевтического воздействия УФБ 311 нм у больных среднетяжелым и тяжелым течением АтД.

Впервые в России определены высокие сывороточные концентрации ИЛ 10, ИЛ 13 у больных с тяжелым и среднетяжелым течением АтД, носителей полиморфизмов С/А регуляторной области гена *ИЛ 13* (-1512 С/А) и А/А гена *ИЛ 10* (-592 С/А).

Впервые на основании исследования промоторных полиморфизмов генов *ИЛ 4*, *ИЛ 13* и *ИЛ 10* и определения сывороточных концентраций соответствующих интерлейкинов у пациентов с АтД и здоровых лиц установлены генетические и иммунологические критерии среднетяжелого и тяжелого течения АтД.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

В результате проведенного исследования сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 у больных АтД определены лабораторные критерии тяжести течения АтД. Продемонстрирована динамика сывороточных уровней ИЛ 10 и ИЛ 13 на фоне терапии УФБ 311 нм и возможность использования комплексного анализа их уровней в сыворотке крови в качестве лабораторных критериев оценки эффективности проводимой терапии больных АтД.

Верификация генотипов *ИЛ 4* (-589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819 С/Т), кодирующих продукцию интерлейкинов 4, 10 и 13, участвующих в патогенезе АтД, позволяет определить предрасположенность к АтД, а также выявить молекулярно-генетические критерии среднетяжелого и тяжелого течения заболевания.

Выявление сывороточных концентраций интерлейкинов 10 и 13 и полиморфизмов генов, их кодирующих, позволяет определить дополнительные лабораторные критерии тяжести течения АтД и объективировать выбор немедикаментозной терапии.

Методология и методы исследования

В ходе работы проведен клинико-anamnestический анализ пациентов с применением дерматологического индекса, использованием субъективной шкалы и опросников. Выполнено молекулярно-генетическое обследование для определения сывороточных концентраций цитокинов, а также полиморфизмов генов их кодирующих. Результаты исследования проводились при помощи современных методов статистической обработки.

Положения, выносимые на защиту

1. Иммунологическими критериями тяжелого течения АТД являются повышение сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 в сыворотке крови ($18,3 \pm 5,5$ пг/мл и $15,8 \pm 3,86$ пг/мл соответственно) ($p < 0,01$).

2. Показано, что генотипы С/А гена *ИЛ 13* в положении 1512 С/А *rs1881457* и А/А гена *ИЛ 10* в положении 592 С/А *rs 1800872*, являются маркерами тяжелого течения АТД, сопровождающегося повышенной экспрессией соответствующих интерлейкинов ($p < 0,05$).

3. Показано, что генотип С/С гена *ИЛ 10* в положении 592 С/А *rs1800872* является прогностическим критерием среднетяжелого течения атопического дерматита. Носители данного генотипа в 72% случаев страдают среднетяжелым течением АТД с статистически значимо наибольшей клинико-лабораторной эффективностью терапевтического воздействия УФБ 311 нм ($p < 0,05$).

4. Доказано, что терапевтическое применение средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 311 нм у пациентов с атопическим дерматитом, наряду с разрешением клинических проявлений, приводит к статистически значимому снижению сывороточных экспрессий ИЛ 10 и ИЛ 13 на 23% и на 17% соответственно по сравнению с исходными средними показателями ($p < 0,01$).

Степень достоверности и апробация результатов

Проведение диссертационного исследования одобрено комитетом по этике от 09 февраля 2016 года, протокол № 2. Тема утверждена на заседании совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России от 10 марта 2016 года, протокол № 2. Основные положения диссертации доложены в виде научных докладов на следующих формах: Научно-практическая конференция с международным участием «Шаг в завтра» (Москва, 21–22 апреля 2016 г.); Конференция молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 19-20 апреля 2018);

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, протокол № 66 от 09.06.2021.

Личный вклад автора в проведенное исследование

По теме диссертации автор разработал дизайн исследования, подготовил обзор литературы, провел клинические методы исследования, принимал участие в проведении лабораторных методов исследования, составил и вел протоколы исследования. Автором обработаны и проанализированы полученные данные, сформулированы молекулярно-генетические критерии среднетяжёлого и тяжелого клинического течения заболевания. Подготовлены статьи и тезисы по результатам проведенной работы, а также подготовлены и представлены доклады на научно-практических конференциях и съездах.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Значение сывороточных уровней и генетических особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности терапии пациентов с атопическим дерматитом» соответствует формуле специальности: 3.1.23. Дерматовенерология: п. № 1 «Различные аспекты патогенеза кожных болезней и заболеваний, передающихся половым путем (клинические, патоморфологические, генетические, иммунологические, биохимические, функциональные, серологические исследования в динамике болезни)», п. № 3 «Современные клинические проявления кожных и венерических болезней, их роль в комплексной диагностике. Выявление связи поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных и венерических болезнях. Совершенствование диагностики дерматозов с использованием клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования. Дифференциальный диагноз дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем».

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 125 страницах печатного текста и состоит из разделов: «введение», «обзор литературы», «материалы и методы исследования», «результаты

собственных исследований», «заключение», «выводы», «практические рекомендации» и «список литературы». Список литературы содержит 190 источников, в том числе 71 отечественный и 119 зарубежных. Текст иллюстрирован 24 рисунками, 13 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проведено на клинических базах кафедры дерматовенерологии и косметологии – в кожно-венерологическом отделении ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А. А. Вишневского» Минобороны России и круглосуточном стационаре отделения клинической дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России в период с 2016 по 2018 год.

Предметом исследования явилось изучение иммунологических и генетических факторов патогенеза АТД.

Объект исследования – 160 лиц, из них 80 пациентов основной группы с АТД среднетяжелого и тяжелого клинического течения: 53 женщины и 27 мужчин в возрасте от 19 до 65 лет, и 80 здоровых лиц контрольной группы: 18 женщин и 62 мужчины в возрасте от 18 до 45 лет. Критерии включения в основную группу исследования: подтвержденный диагноз АТД среднетяжелого и тяжелого течения; возраст пациентов от 18 лет и старше. Критерии включения в контрольную группу - здоровые лица в возрасте от 18 лет.

Методы исследования

1. Клинические методы: сбор анамнеза, физикальное обследование, определение клинических индексов – "scoring atopic dermatitis"(SCORAD), определение индекса зуда по десятибалльной субъективной шкале, консультации врачей-специалистов перед проведением фототерапии для исключения противопоказаний к данному методу лечения.

2. Лабораторные методы: а) общеклинические: анализы крови и мочи, биохимический анализ крови для исключения сопутствующей соматической патологии; б) иммунологические: определение концентрации цитокинов (ИЛ 4, ИЛ 10, ИЛ 13) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) для оценки сывороточных уровней интерлейкинов у пациентов с АТД и у здоровых лиц; в) молекулярно-генетические:

определение промоторного полиморфизма генов, кодирующих выработку цитокинов *ИЛ 4*: -589 С/Т, *ИЛ10*: -592С/А, -819 С/Т, *ИЛ 13*: -1512 С/А, -1112 С/Т, выполняли наборами для ПЦР в реальном времени (ThermoFisherScientific, США) и аллель-специфического ПЦР с детекцией в агарозном геле (НПФ «Литех», Россия) в соответствии с рекомендациями производителей.

3. Статистические: для статистической оценки количественных параметров использованы параметрические статистические показатели: среднее арифметическое (M), стандартная ошибка среднего (m). Для установления достоверности различий между группами применены критерии Стьюдента, Колмогорова – Смирнова, Манна – Уитни. Определение связи между параметрами осуществлялось с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Для определения различий в числовых показателях, изменявшихся в ходе исследования, применяли парный критерий Стьюдента для двух зависимых выборок, при отсутствии нормального распределения использовали непараметрический метод – T-критерий Вилкоксона. Различие статистических показателей считались достоверно значимым при величине $p < 0,05$.

Лечение пациентов основной группы осуществлялось согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных атопическим дерматитом» (2015 г.) Пациентам проводилась фототерапия при помощи аппарата для фототерапии «Waldmann» – ультрафиолетовая кабина UV 7002 K (производства компании HerbertWaldmannGmbH&Co. KG (Германия), с лампами F85/100W-TL01, максимумом эмиссии при длине волны 311 нм.

Результаты собственных исследований

В зависимости от степени тяжести АтД пациенты были поделены на 2 группы: пациенты с среднетяжелым клиническим течением АтД (n = 48; 60%) и пациенты с тяжелым течением АтД (n = 32; 40%). У пациентов со среднетяжелым течением АтД индекс SCORAD составлял 25–50 баллов (n = 48; 27,1% (13) мужчин и 72,9% (35) женщин); наблюдались умеренные кожные проявления АтД, такие как лихенификация, наличие корочек и мокнутия, эксфолиаций; частота обострений АтД у пациентов составляла 3-4 раза в год, а длительность ремиссии 2–3 месяца. У пациентов с тяжелым течением АтД, имеющих индекс SCORAD 51–75 баллов (n = 32; 43,75% (14) мужчин и 56,25% (18) женщин в возрасте от 19 до 65), были характерны выраженные кожные проявления АтД: выраженные очаги мокнутия, лихенификации, множественные

эксориации, частота обострений АтД у пациентов составляла 5 раз в год, а продолжительность ремиссии 1–1,5 месяца (Рисунок 1). Медиана индекса SCORAD составила 45 баллов (25; 75).

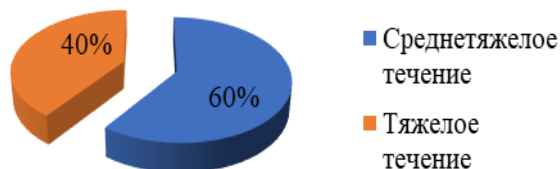


Рисунок 1 – Распределение пациентов по степени тяжести заболевания (% , n=80)

Большинство пациентов страдали эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией: n = 66, 66,7% (44) женщины, 33,3% (22) мужчины. У остальных больных отмечалась лихеноидная форма АтД: n = 14, 35,7% (5) мужчин и 64,3% (9) женщин (Рисунок 2).

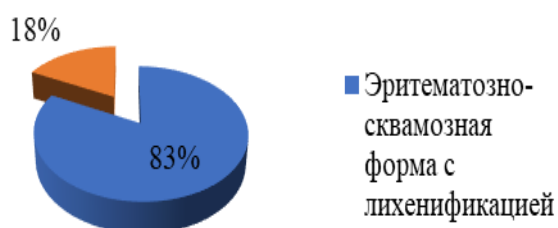


Рисунок 2 – Распределение больных АтД по кожным формам (% , n=80)

В ходе оценки клинической картины придавалось значение динамике зуда как показателю, влияющему на качество жизни больных АтД. Согласно результатам проведенного анкетирования, умеренный зуд с характерным локализованным характером, беспокоящим больных практически постоянно, и редко нарушающий ночной сон, определялся у 69% (55) человек; выраженный зуд, постоянный, интенсивный, имеющий биопсирующий характер, вызывающий бессонницу и психоэмоциональное перенапряжение определялся у 31% (25) пациентов (Рисунок 3). Медиана зуда у пациентов с АтД составила 6,0 баллов (4; 8).



Рисунок 3 – Распределение пациентов с АтД в зависимости от интенсивности зуда (% , n=80)

Взаимосвязь клинических проявлений и течения кожного процесса у пациентов с АтД с сывороточными уровнями ИЛ 4, ИЛ 10, ИЛ 13 и сравнение с показателями здоровых лиц. Определение уровней интерлейкинов ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 в сыворотке крови проводились у 80 пациентов основной группы со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, а также у 80 здоровых лиц, составивших группу сравнения (Таблица 1).

Анализ данных, приведенных в Таблице 1, выявил резкое повышение сывороточных уровней ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с АтД ($18,3 \pm 5,5$ пг/мл у ИЛ 10 и $15,8 \pm 3,86$ пг/мл у ИЛ 13) по сравнению с показателями здоровых лиц ($13,2 \pm 2,19$ пг/мл и $11,5 \pm 1,82$ пг/мл соответственно) ($p < 0,01$).

Таблица 1 – Показатели содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом и здоровых лиц (пг/мл) ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты с АтД (n = 80)	Здоровые (n = 80)	P
ИЛ 4	$0,06 \pm 0,06$	$0,05 \pm 0,06$	$> 0,05$
ИЛ 10	$18,3 \pm 5,5$	$13,2 \pm 2,19$	$< 0,01$
ИЛ 13	$15,8 \pm 3,86$	$11,5 \pm 1,82$	$< 0,01$

При анализе сывороточных концентраций изучаемых интерлейкинов, в зависимости от степени тяжести АтД, выявлено, что концентрации ИЛ 10 максимальны у пациентов с тяжелым течением АтД и составляли $22,4 \pm 6,7$ пг/мл, почти в 1,5 превышали показатели сывороточных концентраций ИЛ 10 у здоровых лиц и статистически значимо превышали сывороточные концентрации ИЛ 10 у пациентов со среднетяжелым течением АтД $16,4 \pm 4,3$ пг/мл ($p < 0,01$). Сывороточные уровни ИЛ 4 у пациентов с АтД не отличались от показателей в контрольной группе (Таблица 1).

При анализе сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13, в зависимости от кожной формы заболевания, выявлено достоверно значимое повышение сывороточных уровней ИЛ 10 у пациентов с лихеноидной формой заболевания по сравнению с

показателями у пациентов с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией ($20,8 \pm 6,9$ пг/мл и $17,8 \pm 5,1$ пг/мл соответственно) ($p < 0,01$). При оценке сывороточных концентраций изучаемых интерлейкинов, в зависимости от интенсивности зуда, установлено, что сывороточные концентрации ИЛ 10 статистически значимо выше у пациентов с выраженным зудом ($19,4$ пг/мл), чем у пациентов с умеренным зудом ($16,4$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с АтД среднетяжелого и тяжелого течения сывороточные концентрации ИЛ 10 и ИЛ 13 статистически значимо превышают показатели здоровых лиц ($p < 0,01$). Установлена взаимосвязь между высокими сывороточными концентрациями ИЛ 10 и тяжелым течением АтД, которые статистически значимо превышают показатели пациентов со среднетяжелым течением, а также на 70% превышают показатели здоровых лиц ($p < 0,01$).

Динамика сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с АтД на фоне проведения УФ-терапии

Терапевтическая эффективность применения УФБ 311 нм у пациентов с атопическим дерматитом. Эффективность фототерапевтического лечения оценивалась у 80 пациентов АтД среднетяжелого и тяжелого течения. Количество сеансов фототерапии УФБ 311 нм на курс лечения составил 15 процедур. После проведенного курса терапии пациентов с АтД, по результатам повторной оценки индекса SCORAD, получены следующие клинические результаты: состояние клинической ремиссии было достигнуто у 6 (7,5%) человек, значительное улучшение достигнуто у 23 (28,75%), улучшение достигнуто у 44 (55%) человек, отсутствие эффекта от проводимой терапии отмечалось у 7 (8,75%) человек. Ухудшения кожного процесса выявлено не было. После проведенного курса лечения у пациентов медиана индекса SCORAD снизилась в 1,7 раз – с 45 (25; 75) до 25 (5; 45). Медиана интенсивности зуда у пациентов с АД снизилась: до лечения составляла 6 баллов (4; 8), после проведенного лечения медиана интенсивности зуда снизилась в 3 раза и составила 2 балла (0; 4).

Динамика сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 в результате проведенной УФБ терапии. На фоне проведенного лечения, включающую фототерапию УФБ 311 нм, выявлена нормализация сывороточных концентраций ИЛ 10 до $14,07 \pm 3,4$ пг/мл, ИЛ 13 до $13,1 \pm 2,9$ пг/мл ($p < 0,01$); таким образом, разница между сывороточными концентрациями ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с АтД после проведенного лечения и

сывороточными концентрациями ИЛ 10 и ИЛ 13 у здоровых лиц достигла минимальных значений и стала статистически не значимой ($p < 0,05$) (Рисунок 4).

После проведенного курса терапии в сочетании с УФБ 311 нм, на фоне улучшения кожного процесса, отмечалось снижение сывороточных концентраций ИЛ 4 на 17% и нормализация их показателей, однако полученные результаты статистически не значимы ($p > 0,05$).

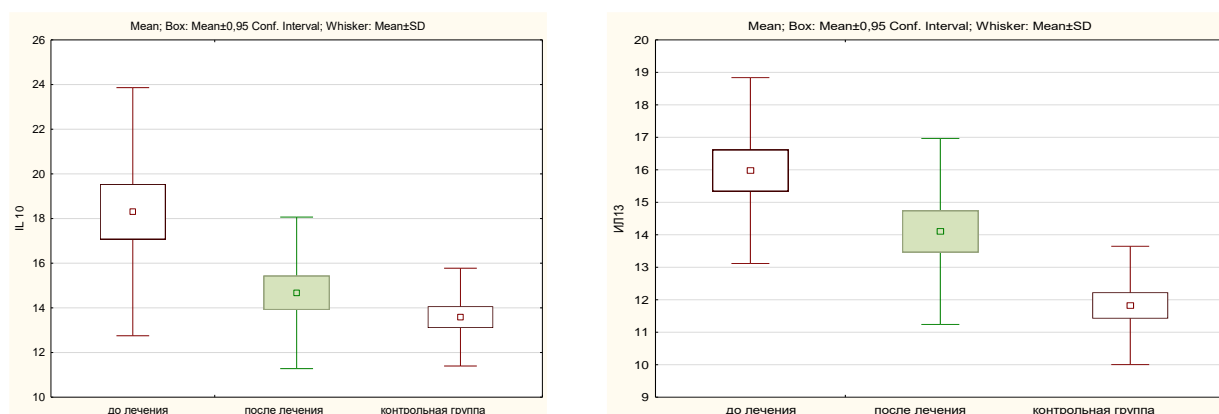


Рисунок 4 – Сывороточные уровни ИЛ 10 и ИЛ 13 у здоровых лиц и у пациентов с АтД до и после проведенного курса фототерапии

Сывороточные концентрации ИЛ 10 у пациентов с тяжелым течением АтД достоверно значимо снизились с $22,2 \pm 6,1$ пг/мл до $14,9 \pm 3,7$ пг/мл ($p < 0,05$). При сравнении сывороточных концентраций ИЛ 10 у пациентов с тяжелым течением АтД и у пациентов со среднетяжелым течением АтД отмечено, что разница между их значениями ($14,9 \pm 3,5$ пг/мл и $13,2 \pm 2,6$ пг/мл соответственно) после проведенного курса лечения стала статистически не значимой ($p > 0,05$). Выявлено статистически значимое снижение сывороточных концентраций ИЛ 13 у пациентов с тяжелым течением заболевания с $17,0 \pm 3,97$ пг/мл до $14,2 \pm 3,2$ пг/мл ($p < 0,05$). После проведенного курса терапии сывороточные концентрации ИЛ 13 у пациентов с тяжелым течением со среднетяжелым течением АтД сравнялись с показателями после терапии у пациентов со среднетяжелым течением АтД, таким образом, разница между их показателями стала статистически не значимой ($p > 0,05$) (Таблица 2).

Установлено, что сывороточные уровни ИЛ 10 у пациентов с лихеноидной формой заболевания были достоверно выше, чем у пациентов с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией ($p < 0,05$), после проведенного лечения их сывороточные показатели сравнялись, и разница между ними стала не значима ($p > 0,05$).

Выявлено, что у пациентов с эритематозно-сквамозной с лихенификацией и лихеноидной формами АтД отмечалось снижение сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 после проведенной терапии УФБ 311 нм ($p < 0,05$), что совпадало с достижением положительного клинического эффекта.

Таблица 2 – Динамика сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 у пациентов в зависимости от степени тяжести АтД (пг/мл, $n = 80$)

	<i>ИЛ 4</i>		<i>ИЛ 10</i>		<i>ИЛ 13</i>	
	до УФБ 311 нм	после УФБ 311 нм	до УФБ 311 нм	после УФБ 311 нм	до УФБ 311 нм	после УФБ 311 нм
Пациенты со среднетяжелым течением АтД ($n = 48$)	0,086±0,09	0,076±0,08	15,7±3,3	13,2±2,6*	15,2±2,5	13,9±3,2
Пациенты с тяжелым течением АтД ($n = 32$)	0,074±0,035	0,06±0,03	22,2±6,1**	14,9±3,7*	17,0±3,97	14,2±3,2*

Примечание – * – $p < 0,05$, статистически значимые различия по сравнению с показателями до лечения; ** – $p < 0,05$, статистически значимые различия по сравнению с пациентами со среднетяжелым течением АтД

Таким образом, курсовое применение УФБ 311 нм у взрослых пациентов с АтД среднетяжелого и тяжелого течения приводит к статистически значимому снижению сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 по сравнению с исходными уровнями ($p < 0,01$).

Показано нормализующее воздействие фототерапевтического лечения УФБ 311 нм у пациентов с атопическим дерматитом тяжелого течения лихеноидной формы на сывороточные концентрации ИЛ 10, снижение сывороточных уровней которых выявлено в статистически значимых значениях ($p < 0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном иммунологическом воздействии УФБ 311 нм, а также о целесообразности его назначения пациентам с среднетяжелым и тяжелым течением АтД с высокими концентрациями ИЛ 10 и ИЛ 13 в сыворотке крови.

Анализ исследования полиморфизмов генов цитокинов

Исследование генотипов интерлейкинов у пациентов с атопическим дерматитом и здоровых. Молекулярно-генетические исследования полиморфизмов промоторных областей генов цитокинов *ИЛ 4* (-598 С/Т, *rs2243250*), *ИЛ 10* (-592 С/А, *rs 1800872*; -

819 С/Т, *rs1800871*), *ИЛ 13* (-1512 С/А, *rs1881457*; -1112 С/Т, *rs1800925*) представлены в Таблице 3.

В результате изучения полиморфизма генов цитокинов, представленных в Таблице 3, установлено, что генотип С/С гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т встречался у 56,3% (45) пациентов с АтД, в свою очередь генотип С/Т более характерен для здоровых – выявлен у 71,3% (57) человек ($p < 0,001$).

Выявлены статистически значимые показатели гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А, по Z-критерию. Генотип С/С был характерен для больных АтД и выявлен у 50% (40) обследованных, по сравнению со здоровыми, у которых данный генотип встречался у 38,75% (31) человек.

Таблица 3 – Полиморфизм генов интерлейкинов 4, 10 и 13 у пациентов с атопическим дерматитом ($n = 80$) в сравнении со здоровыми ($n = 80$)

Полиморфизм генов интерлейкинов	Генотип	Частота генотипа (n, %)				P Z-критерий	P Критерий Хи-квадрат
		АтД (n = 80)		Контрольная группа (n = 80)			
		N	%	N	%		
<i>ИЛ 4</i> -589 С/Т	С/Т	29	36,3	57	71,3	0,00004	0,0004
	С/С	45	56,3	19	23,8	0,00003	
	Т/Т	6	7,5	4	5	0,6548	
<i>ИЛ 10</i> -592 С/А	А/А	19	23,8	14	17,5	0,177	0,335
	С/С	31	38,8	40	50	0,014	
	С/А	30	37,5	26	32,5	0,0807	
<i>ИЛ 10</i> -819 С/Т	Т/Т	7	8,75	7	8,75	0,3531	0,353
	С/С	47	58,8	55	68,8	0,3515	
	С/Т	26	32,5	18	22,5	0,1242	
<i>ИЛ 13</i> -1512 С/А	А/А	53	66,3	57	71,3	0,6367	0,636
	С/С	4	5	2	2,5	0,754	
	С/А	23	28,8	21	26,3	0,64117	
<i>ИЛ 13</i> -1112 С/Т	С/С	47	58,8	49	61,3	0,59107	0,51
	С/Т	24	30	19	23,8	0,59025	
	Т/Т	9	11,3	12	15	0,7543	

Ассоциация исследуемых генетических полиморфизмов и сывороточных концентраций *ИЛ 4*, *ИЛ 10* и *ИЛ 13* у пациентов с АтД. Проведено изучение взаимосвязи полиморфизмов генов интерлейкинов *ИЛ 4* (-598 С/Т, *rs2243250*), *ИЛ 10* (-592 С/А, *rs1800872*; -819 С/Т, *rs1800871*), *ИЛ 13* (-1512С/А, *rs1881457*; -1112 С/Т, *rs1800925*) и тяжести клинического течения АтД в исследуемой группе пациентов (Таблица 4).

В результате анализа полиморфизма генов интерлейкинов, в зависимости от степени тяжести АтД, выявлено, что частота встречаемости генотипа А/А гена *ИЛ 10* в

положении -592 С/А у пациентов с тяжелым течением АтД выше, чем у пациентов со среднетяжелым течением АтД (15% (12) пациентов и 8,75% (7) пациентов соответственно). Также выявлено, что пациенты с данным полиморфизмом имели более высокие сывороточные концентрации ИЛ 10: $20,5 \pm 4,3$ пг/мл по сравнению с показателями пациентов со среднетяжелым течением АтД: $15,2 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,01$).

Таблица 4 – Полиморфизм генов интерлейкинов 4, 10 и 13 и значение их сывороточных концентраций у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания ($n = 80$)

Полиморфизм генов интерлейкинов	Генотип	Средние сывороточные уровни ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13, $M \pm m$ (пг/мл)				Всего
		Среднетяжелое течение ($n = 48$)		Тяжелое течение ($n = 32$)		
		N	$M \pm m$ (пг/мл)	N	$M \pm m$ (пг/мл)	$M \pm m$ (пг/мл)
ИЛ 4 -589 С/Т	С/С	32	$0,07 \pm 0,03$	12	$0,08 \pm 0,03$	$0,07 \pm 0,03$
	С/Т	10	$0,12 \pm 0,1$	20	$0,06 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,05$
	Т/Т	6	$0,09 \pm 0,05$	–	–	$0,09 \pm 0,05$
ИЛ 10 -592 С/А	С/С*	23	$15,8 \pm 3,3$	8	$17,8 \pm 3,0$	$17,4 \pm 3,3$
	С/А	18	$17,7 \pm 3,4$	9	$25,5 \pm 7,5^*$	$18,0 \pm 3,8$
	А/А	7	$15,2 \pm 2,1$	12	$20,5 \pm 4,3^*$	$20,3 \pm 5,4$
ИЛ 10 -819С/Т	С/С	34	$15,9 \pm 3,4$	13	$22,5 \pm 6,1$	$17,4 \pm 3,6$
	С/Т	12	$15,5 \pm 2,1$	14	$21,4 \pm 4,8$	$18,7 \pm 4,8$
	Т/Т	2	$13,8 \pm 7,7$	5	$23,4 \pm 7,6$	$22,5 \pm 8,9$
ИЛ 13 -1512С/А	А/А*	41	$15,7 \pm 2,3$	12	$16,9 \pm 3,9$	$16,05 \pm 2,1$
	С/С	2	$16,2 \pm 2,2$	2	$15,8 \pm 2,1$	$15,9 \pm 2,2$
	С/А*	6	$16,4 \pm 2,7$	18	$20,3 \pm 5,6^*$	$18,01 \pm 2,39$
ИЛ 13 -1112С/Т	С/С	29	$15,7 \pm 2,3$	17	$16,2 \pm 1,2$	$14,07 \pm 2,5$
	С/Т	14	$16,4 \pm 2,7$	11	$17,6 \pm 3,5$	$16,44 \pm 1,6$
	Т/Т	5	$15,3 \pm 1,9$	4	$18,0 \pm 3,7$	$16,01 \pm 2,4$

Примечание – * – $p < 0,05$? статистически значимые различия по сравнению со среднетяжелым течением

Определены более высокие сывороточные уровни ИЛ 10 у пациентов с тяжелым течением АтД, имеющих полиморфизм С/А промоторной области -592 С/А, чем у пациентов со среднетяжелым течением АтД: $25,5 \pm 6,1$ пг/мл и $15,5 \pm 2,1$ пг/мл соответственно ($p < 0,01$). Полиморфизм С/А промоторной области гена ИЛ 13 в позиции -1512 С/А встречался достоверно чаще у пациентов с тяжелым течением АтД ($p < 0,001$), а также у пациентов с данным полиморфизмом статистически значимо чаще определялись высокие средние сывороточные концентрации ИЛ 13: $20,3 \pm 5,6$ пг/мл, по сравнению со среднетяжелым АтД: $16,4 \pm 2,7$ пг/мл ($p < 0,01$). Полиморфизм А/А гена ИЛ 13 промоторной области -1512 С/А статистически значимо чаще встречался у пациентов

со среднетяжелым течением АтД ($p < 0,01$). Анализ полиморфизма промоторного региона гена *ИЛ 4* в позиции -589 С/Т показал статистически значимое преобладание встречаемости генотипа С/С у пациентов со среднетяжелым течением АтД и генотипа С/Т варианта у пациентов с тяжелым течением АтД. При сравнении показателей сывороточных концентраций ИЛ 4 не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Показано, что тяжелое течение АтД ассоциировано с носительством А/А полиморфизма гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А *rs 1800872*, а сывороточные концентрации ИЛ 10 более чем в 1,5 раза превышают показатели здоровых лиц ($p < 0,01$). Полиморфизм С/А гена *ИЛ13* в положении -1512 С/А *rs1881457* также является критерием тяжелого течения АтД; пациенты, носители данного полиморфизма статистически значимо чаще страдают тяжелым течением атопического дерматита по сравнению с пациентами со среднетяжелым течением, а также имеют высокие сывороточные концентрации ИЛ 13, превышающие показатели здоровых лиц в 1,8 раз ($p < 0,01$). Показано, что полиморфизм С/С гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А *rs1800872* является критерием среднетяжелого течения АтД, а больные АтД, имеющие данный полиморфизм, в 79,8% случаев страдают среднетяжелой формой АтД дерматита и имеют относительно невысокие сывороточные уровни ИЛ 10.

Взаимосвязь клинической эффективности терапии и генотипов ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13. Проведена оценка взаимосвязи клинической эффективности лечения и полиморфизмов генов интерлейкинов больных АтД (Таблица 5). На основании оценки индекса SCORAD выделены 55% пациентов с клиническим улучшением, 28,8% – со значительным улучшением, 7,5% – с клинической ремиссией, отсутствие эффекта от проводимой терапии выявлено у 8,8% пациентов.

Анализ приведенных данных показал, что наилучший эффект от проводимой терапии наблюдался у 36,3% (29) пациентов, носителей полиморфизма С/Т гена *ИЛ 4* промоторной области -589 С/Т, среди которых улучшение наблюдалось у 23,8% (19) пациентов, значительное улучшение – у 10% (8) пациентов, клиническая ремиссия – у 2,5% (2) пациентов, отсутствие эффекта от проводимой терапии выявлено не было ($p = 0,02$). 38,8% (31) пациентов, носителей полиморфизма С/С гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А, также получали хороший клинический эффект от проводимой терапии: улучшение наблюдалось у 21,3% (17) пациентов, значительное улучшение – у 12,5% (10)

пациентов, клиническая ремиссия – у 3,8% (3) пациентов, отсутствие эффекта от проводимой терапии выявлено у 1,3% (1) пациента ($p = 0,04$). Частота выявления остальных аллелей в проанализированных группах пациентов после лечения значимо не отличались.

Таблица 5 – Распределение генотипов интерлейкинов 4, 10 и 13 в группах пациентов с различной эффективностью терапии атопического дерматита ($n = 80$)

Полиморфизм генов цитокинов	Генотип	Клиническая эффективность лечения ($n = 80$)				P
		Без эффекта (7)	Улучшение (44)	Значительное улучшение (23)	Клиническая ремиссия (6)	
<i>ИЛ 4</i> -589 С/Т	С/С	5	26	14	0	0,06
	С/Т	0	19	8	2	0,02
	Т/Т	2	2	1	1	0,7
<i>ИЛ 10</i> -592 С/А	С/С	1	17	10	3	0,04
	С/А	1	19	7	0	0,39
	А/А	2	11	6	0	0,52
<i>ИЛ 10</i> -819 С/Т	С/С	5	23	17	2	0,48
	С/Т	2	18	5	1	0,12
	Т/Т	0	6	1	0	0,37
<i>ИЛ 13</i> -1512 С/А	А/А	3	29	17	1	0,06
	С/С	1	3	0	0	0,7
	С/А	3	15	6	2	0,08
<i>ИЛ 13</i> -1112 С/Т	С/С	4	26	15	2	0,08
	С/Т	1	14	8	1	0,1
	Т/Т	2	7	0	0	0,5

В проведенном исследовании по распределению генов цитокинов у больных АД, получающих узкополосную средневолновую фототерапию, выявлено, что гомозиготное состояние С/С гена *ИЛ 10* в позиции -592 С/А ассоциировано с низкими сывороточными уровнями продукции самого интерлейкина, в то же время способствует хорошей эффективности проводимой терапии ($p < 0,05$). Также выявлено, что мутантный аллель Т гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т обеспечивает благоприятный ответ от проводимой терапии УФБ 311 нм ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнен анализ сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 и полиморфизма генов, их кодирующих, как иммунологических и генетических критериев течения и эффективности терапии пациентов с АД.

Полиморфизм С/А, промоторной области гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А *rs1881457*, а также носительство А/А полиморфизма гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А *rs 1800872* являются прогностическими критериями тяжелого течения АтД.

Наличие полиморфизма С/С гена *ИЛ 10* в положении 592 С/А *rs1800872* является прогностическим критерием среднетяжелого течения атопического дерматита.

Целесообразность проведения фототерапевтического лечения УФБ 311 нм у пациентов с АтД среднетяжелого и тяжелого течения, подтверждается данными эффективности на основании иммунологических критериев, которая достигается за счет снижения сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13, что является патогенетически обоснованным.

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения сывороточные концентрации ИЛ 10 ($18,3 \pm 5,5$ пг/мл) и ИЛ 13 ($15,8 \pm 3,86$ пг/мл) статистически значимо выше по сравнению с показателями здоровых лиц ($13,2 \pm 2,19$ пг/мл у ИЛ 10 и $11,5 \pm 1,82$ пг/мл у ИЛ 13) ($p < 0,01$). Установлена взаимосвязь между высокими сывороточными концентрациями ИЛ 10 и тяжелым течением атопического дерматита, средние показатели которых составили $22,2 \pm 6,1$ пг/мл, что статистически значимо выше показателей ИЛ 10 у пациентов со среднетяжелым течением ($15,7 \pm 3,3$ пг/мл), а также на 70% выше показателей здоровых лиц ($p < 0,01$).

2. Доказано, что курсовое применение УФБ 311 нм у взрослых пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения является патогенетически обоснованным и статистически значимо снижает сывороточные концентрации ИЛ 10 и ИЛ 13 (до $14,07 \pm 3,4$ пг/мл и до $13,1 \pm 2,9$ пг/мл соответственно) по сравнению с исходными уровнями ($18,3 \pm 5,5$ пг/мл и $15,8 \pm 3,86$ пг/мл соответственно) ($p < 0,01$).

3. Установлено, что полиморфизм С/С регуляторной области гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т *rs2243259* статистически значимо чаще выявляется у пациентов с атопическим дерматитом ($p < 0,01$), а полиморфизм С/Т гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т *rs rs2243259* и полиморфизм С/С гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А *rs1800872* – у здоровых лиц ($p < 0,05$). Показано, что полиморфизм А/А гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А *rs 1800872* и полиморфизм С/А гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А *rs1881457* являются генетическими критериями тяжелого течения атопического

дерматита($p < 0,05$).

4. Установлено, что полиморфизм А/А гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А *rs 1800872* и полиморфизм С/А гена *ИЛ13* в положении -1512 С/А *rs1881457* ассоциированы с высокими сывороточными концентрациями соответствующих интерлейкинов ($p < 0,01$).

5. Показано, что полиморфизм С/С гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А *rs1800872* является генетическим критерием среднетяжелого клинического течения АтД ($p < 0,05$).

6. Доказано, что наибольшая клиническая эффективность терапевтического воздействия УФБ 311 нм у больных атопическим дерматитом, носителей полиморфизма С/Т гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т *rs rs2243259* и полиморфизма С/С гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А *rs1800872* ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением АтД рекомендовано проведение курса средневолновой узкополосной терапии УФБ-311 в качестве основного метода лечения, при отсутствии противопоказаний, в курсовой дозе 1–1,5 Дж/см (15 процедур).

2. Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, при доступности методов оценки сывороточных уровней цитокинов, рекомендовано проводить оценку сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13.

3. Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, при доступности метода молекулярно-генетической диагностики, рекомендовано определение полиморфизмов генов цитокинов: *ИЛ 10* в положении 592 С/А *rs 1800872*, а также генотипа С/А гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А *rs1881457*.

4. Пациентам с повышенными сывороточными концентрациями ИЛ 10 и ИЛ 13 (выше $18,3 \pm 5,5$ пг/мл у ИЛ 10 и $15,8 \pm 3,86$ пг/мл у ИЛ 13) и носителям полиморфизма С/С гена *ИЛ 10* в положении 592 С/А рекомендовано назначение терапии УФБ-311 в качестве основного метода лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Хасанова, А. Р.** Значение комплексного анализа сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 и полиморфизма их генов для прогноза течения и эффективности лечения больных атопическим дерматитом. **А. Р. Хасанова** // Сборник

материалов VII Конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «Шаг в завтра». – Москва, 2016. – С. 340–341.

2. **Хасанова, А. Р.** Исследование полиморфизма генов цитокинов и системы детоксикации ксенобиотиков – основа персонализированного патогенетического подхода к лечению и профилактике атопического дерматита. И. В. Кошелева, Л. И. Шадыжева, **А. Р. Хасанова**, Н. А. Кливитская // **Лечащий врач**. – 2016. – № 11. – С. 25–29.

3. **Хасанова, А. Р.** Современные терапевтические подходы к атопическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей. И. В. Кошелева, **А. Р. Хасанова** // **Лечащий врач**. – 2018. – № 4. – С. 24–26.

4. **Хасанова, А. Р.** Влияние фототерапии на некоторые иммунологические показатели у больных атопическим дерматитом. **А. Р. Хасанова** // Сборник материалов IX Конференции молодых ученых – медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное». – Москва, 2018. – С. 295–296.

5. **Хасанова, А. Р.** Значение сывороточных уровней и генетических особенностей противовоспалительных цитокинов у больных атопическим дерматитом. И. В. Кошелева, **А. Р. Хасанова**, И. С. Беляков // **Лечащий врач**. – 2019. – №1. – С. 53–55.

6. **Хасанова, А. Р.** Значение сывороточных уровней и генетических особенностей противовоспалительных цитокинов у больных атопическим дерматитом. **А. Р. Хасанова** // Сборник материалов XXXVI Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения». – Москва, 2020. – С. 87–89.

7. **Хасанова, А. Р.** Роль интерлейкинов 4, 10 и 13 в патогенезе атопического дерматита и влияние фототерапии на их сывороточные уровни. К. И. Плахова, **А. Р. Хасанова** // Сборник материалов XXXVII Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения» (Москва, 2020). – С. 30–32.

8. **Хасанова, А. Р.** Изменение показателей интерлейкинов 4, 10 и 13 в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом на фоне проведения фототерапевтического лечения. К. И. Плахова, **А. Р. Хасанова**, Г. Н. Тарасенко, Л. И. Шадыжева // **Российский журнал кожных и венерических болезней**. – 2020. – № 5. – С. 317–324.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АтД – атопический дерматит

ИЛ – интерлейкин

УФ – ультрафиолетовый

УФБ – узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия

Ig – иммуноглобулин

SCORAD index – оценочная шкала Scoring Atopic Dermatitis

ИФА – иммуноферментный анализ