

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(31)

2024 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

**Журнал включен в** Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

**Журнал зарегистрирован** Министерством информации Республики Беларусь, Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.04.24  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 120 экз.  
Усл. печ. л. 19,5. Уч.-изд. л. 12,44.  
Зак. 379.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и  
экологии человека»  
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП  
«Редакция газеты  
«Гомельская праўда»  
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

## Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

## Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),  
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веякина (к.б.н., отв. секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (д.м.н., доцент), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

## Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н., доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор  
С.Н. Никонович

**Адрес редакции** 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,  
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: [mbp@rcrm.by](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2024

№ 1(31)

2024

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

## **Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи**

- А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко, М.Ю. Жандаров, А.Р. Ромбальская**  
Гладкомышечные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP): современное состояние проблемы 6
- О.В. Мурашко, А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко**  
Этиология и патогенез дисфункции тазового дна (обзор литературы) 16
- Е.С. Тихонова, С.В. Зыблева, В.Н. Мартинков**  
Факторы прогрессирования аллергических заболеваний у детей (обзор литературы) 22
- А.А. Чулков, З.А. Дундаров, А.В. Величко, С.Л. Зыблев, Я.Л. Навменова**  
Надпочечниковая недостаточность после оперативного лечения новообразований надпочечников: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика 30

**Медико-биологические проблемы**

- Н.Г. Власова, К.Н. Бuzдалькин, А.Н. Матарас**  
Обоснование референтного уровня облучения граждан Республики Беларусь в ситуации существующего облучения, сложившейся после аварии на Чернобыльской АЭС 40
- Д.Б. Куликович**  
Сравнительный анализ методических подходов оценки накопленных доз внешнего облучения лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории в результате аварии на ЧАЭС, за период 1986-1989 гг. 48
- Е.К. Нилова, К.Н. Бuzдалькин, В.Л. Самсонов**  
Оценка активности удаленных источников гамма-излучения 55

**Reviews and problem articles**

- A.Yu. Zaharko, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko, M.Yu. Zhandarov, A.R. Rombalskaya**  
Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): current state of the problem 6
- O.V. Murashko, A.S. Podgornaya, A.Y. Zakharko**  
Etiology and pathogenesis of pelvic floor dysfunction (literature review) 16
- E.S. Tikhonova, S.V. Zybleva, V.N. Martinkov**  
Factors of allergic disease progression in children (literature review) 22
- A.A. Chulkov, Z.A. Dundarov, A.V. Velichko, S.L. Zyblev, Ya.L. Navmenova**  
Adrenal insufficiency after surgical treatment of adrenal neoplasms: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention 30

**Medical-biological problems**

- N.G. Vlasova, K.N. Buzdalkin, A.N. Mataras**  
Substantiation of the exposure reference level of Belarus citizens in the situation of existing exposure after the Chernobyl accident 40
- D.B. Kulikovich**  
Comparative analysis of methodological approaches to assessing accumulated external exposure doses of persons permanently residing in a contaminated area with radionuclides as a result of the Chernobyl accident for the period 1986-1989 48
- E.K. Nilova, K.N. Buzdalkin, V.L. Samsonov**  
Assessment of the activity of remote gamma radiation sources 55

**А.В. Рожко, И.В. Веялкин, П.В. Сачек, С.Н. Никонович, В.М. Мицура, С.В. Панкова, О.П. Овчинникова, В.В. Дробышевская**

Анализ показателей состояния здоровья населения, проживающего в 21 районе Республики Беларусь, пострадавшем в результате катастрофы на ЧАЭС

61

**И.С. Соболевская, Е.С. Пашинская, А.К. Пашинская, И.В. Игнатьева, В.В. Побяржин, С.М. Седловская, С.Л. Соболевский, А.В. Яшкина**

Эмбриотоксический эффект экспериментальной темновой депривации

70

**Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Н.Г. Власова, В.В. Дробышевская, А.Е. Филюстин**

Структура рентгенодиагностических исследований и уровни облучения населения Гомельской области за период 2014-2021 гг.

75

### *Клиническая медицина*

**Т.М. Астабацян, Д.Б. Нижегородова, В. Григорян, З. Карабекян, М.М. Зафранская**

Гуморальные факторы иммунной системы детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах Республики Армения

81

**В.И. Бронский, С.В. Толканец, К.В. Бронская, Е.Н. Гаврилюк**

Постковидный синдром с позиции экологической психиатрии

88

**А.В. Величко, Ю.И. Ярец, А.В. Рожко, З.А. Дундаров**

Алгоритм топической диагностики патологии паращитовидных желез с использованием конфокальной лазерной микроскопии

95

**Д.Б. Нижегородова, Г.И. Иванчик, Н.А. Морозова, А.М. Старостин, Ж.В. Колядич, М.М. Зафранская**

Цитокиновое микроокружение слизистых оболочек в условиях иммунопатологии

104

**A.V. Rozhko, I.V. Vejalik, P.V. Sachek, S.N. Nikonovich, V.M. Mitsura, S.V. Pankova, O.P. Ovchinnikova, V.V. Drobyshevskaya**

Analysis of some health indicators of the population living in 21 districts of the Republic of Belarus affected by the Chernobyl disaster

**I.S. Sobolevskaya, E.S. Pashinskaya, A.K. Pashinskaya, I.V. Ignateva, V.V. Pobyarzhin, S.M. Sedlovskaya, S.L. Sobolevsky, A.V. Yashkina**

Embryotoxic effect of experimental dark deprivation

**L.N. Eventova, A.N. Mataras, N.G. Vlasova, V.V. Drobyshevskaya, A.E. Filyustin**

Structure of X-ray diagnostic studies and levels of exposure to the population of the Gomel region for the period of 2014-2021

### *Clinical medicine*

**T.M. Astabatsyan, D.B. Nizheharodava, V. Grigoryan, Z. Karabekyan, M.M. Zafranskaya**

Humoral factors of immunity in children living in ecologically unfavorable regions in the Republic of Armenia

**V.I. Bronsky, S.V. Tolkanets, K.V. Bronskaya, E.N. Gavrilyuk**

Post-COVID syndrome from the perspective of environmental psychiatry

**A.V. Velichko, Y.I. Yarets, A.V. Rozhko, Z.A. Dundarov**

Algorithm for topical diagnosis of parathyroid gland pathology using confocal laser microscopy

**D.B. Nizheharodava, H.I. Ivanchyk, N.A. Marozava, A.M. Starastsin, J.V. Kolyadich, M.M. Zafranskaya**

Cytokine microenvironment of mucous membranes in immunopathology

**Е.А. Полякова, И.Е. Гурьянова, С.О. Шарпова, И.С. Сакович, М.Г. Шитикова, А.Н. Купчинская, Т.В. Володашчик, Ю.В. Тимохова, Н.В. Агеев, С.Н. Алешкевич, Ю.С. Жаранкова, А.В. Солнцева, М.В. Белевцев**

Диагностическая информативность определения продуктов реаранжировок ДНК Т- и В-клеточного рецептора TREC/KREC при общей варибельной иммунной недостаточности

112

**И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, К.В. Бронская, Ю.С. Кандера**

Сахарный диабет 2 типа и ассоциированные с ним метаболические нарушения, распространенность среди трудоспособного населения

118

**Н.Д. Пузан, В.Н. Беляковский, И.А. Чешик, И. В. Михайлов**

Структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина пациентов с раком тела матки, проходивших дистанционную гамма-терапию

124

### *Обмен опытом*

**Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Н.И. Ковзик, Д.А. Близин**

Экстрamedулярные поражения при плазмоклеточных пролиферациях. Клинический случай

132

**З.М. Нагорнова, А.В. Селезнев, В.Е. Корелина, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Ю.И. Рожко, И.А. Булах**

Обзор средств растительного происхождения в альтернативном гипотензивном и нейропротекторном лечении глаукомы

136

**А.А. Рожко, И.Р. Газизова**

Совокупность структурных, функциональных офтальмологических и лучевых методов диагностики для дифференциации глаукомы низкого давления: клинический случай

149

**E.A. Polyakova, I.E. Guryanova, S.O. Sharapova, I.S. Sakovich, M.G. Shitikova, A.N. Kupchinskaya, T.P. Volodashchik, Y.V. Tsimokhava, N. Aheyev, S.N. Aleshkevich, Yu.S. Zharankova, A.V. Solntsava, M.V. Belevtsev**

Diagnostic significance of determining products of DNA rearrangements of the T-and-B cell receptor TREC/KREC in common variable immunodeficiency

**I.G. Savasteeva, Yu.I. Yarets, K.V. Bronskaya, Yu.S. Kandzera**

Type 2 diabetes mellitus and associated metabolic disorders, prevalence within the working-age population

**N.D. Puzan, V.N. Belyakovskiy, I.A. Cheshik, I.V. Mihailov**

Structural-functional state of serum albumin of uterine body cancer patients undergoing remote gamma therapy

### *Experience exchange*

**Zh. M. Kozich, V.N. Martinkov, N.I. Kovzik, D.A. Blizin**

Extramedullary lesions in plasma cell proliferations. Clinical case

**Z.M. Nagornova, A.V. Seleznev, V.E. Korolina, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, Yu.I. Razhko, I.A. Bulakh**

Review of herbal remedies in alternative antihypertensive and neuroprotective treatment of glaucoma

**A.A. Rozhko, I.R. Gazizova**

Combination of structural and functional ophthalmological and radiological methods for differentiating normal-tension glaucoma: clinical case

## ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Развитие атопического дерматита в раннем возрасте и последующего аллергического ринита и астмы в более позднем известно как явление атопического марша. Несмотря на сложность и многообразие механизмов развития атопии, показано, что атопический дерматит и аллергические заболевания дыхательных путей имеют общий патогенез. Установлено, что прогрессирование от атопического дерматита до бронхиальной астмы и ринита связано со сложным взаимодействием генетических, иммунологических, экологических и психосоциальных факторов. В частности, на прогрессирование атопии влияет наличие мутаций гена филаггрина, время начала и тяжесть атопического дерматита, эпикутанная сенсibilизация к аэроаллергенам и колонизация бактериальными суперантигенами. Информация о наиболее значимых факторах, связанных с повышенным риском развития атопического марша, может быть полезна специалистам, оказывающим медицинскую помощь детям с аллергическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, бронхиальная астма, атопический марш, филаггрин, тимусный стромальный лимфопоэтин

### Введение

Атопический дерматит (АД) – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения, имеющее выраженный генетический компонент [1]. Риск возникновения симптомов респираторной аллергии у пациентов, страдающих АД, по разным данным, составляет 30-80% [2]. Наиболее склонны к заболеванию дети раннего возраста. У 60% детей с ранним дебютом и тяжелым течением АД происходит прогрессирование патологического процесса с развитием респираторных аллергических заболеваний в типичной последовательности. АД – это первая стадия атопического марша, который представляет собой ступенчатое возникновение аллергических заболеваний, таких как пищевая аллергия, бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) [3, 4].

В эволюции атопического марша БА является следствием гиперреактивности

дыхательных путей как части иммунологических реакций, начавшихся в более раннем возрасте. На сегодняшний день доказано, что клещи домашней пыли, аллергены животных, грибковые аллергены играют важнейшую роль в формировании эпикутанной сенсibilизации и развитии БА у детей с АД. Установлено, что сенсibilизация к клещу домашней пыли в 65-90% случаев является одним из ведущих факторов в ранней манифестации БА у детей. Длительное существование сенсibilизации к домашней пыли инициирует развитие астмы, особенно в раннем возрасте, и является триггером у 85% детей [5]. В исследованиях зарубежных авторов была показана распространенность атопического марша у более 2000 детей в возрасте от 2 до 17 лет с подтвержденным диагнозом АД, и определено, что у 66% наблюдаемых была зарегистрирована как минимум одна дополнительная форма атопии (БА или АР), тогда как у 38% исследуемых пациентов наблюдались симптомы как БА, так и АР [6].

Кроме того, тяжесть атопических состояний, таких как астма, в значительной степени определяется семейным анамнезом атопии [3]. В исследованиях установлено, что пациенты, у которых оба родителя имели аллергологический анамнез, почти в шесть раз чаще заболевали БА, чем те, у кого в семейный анамнез не отягощен [5, 7].

Исследование, опубликованное в 2018 году в Канаде, показало, что наличие АД увеличивает риск развития бронхиальной астмы у детей в возрасте 3 лет в том случае, если состояние сопровождается сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам в возрасте одного года [8]. Пациенты с тяжелой формой АД, ранней сенсibilизацией и семейным анамнезом атопических заболеваний имеют более высокий риск формирования других атопических состояний. Динамические наблюдения привели к целесообразности выделения фенотипов и эндотипов у пациентов с АД, чтобы прогнозировать развитие атопического марша [9]. Выделяют внешний и внутренний типы атопического дерматита. Пациенты с внешним типом имеют высокий уровень общего и специфических иммуноглобулинов E (IgE), особенно к аэроаллергенам в раннем возрасте, соответственно в данной группе риск развития атопического марша достаточно высок. У пациентов с внутренним типом атопического дерматита без сенсibilизации внешние триггеры играют гораздо меньшую роль в провоцировании обострений. Однако при этом типе наиболее часто выявляются нарушения иммунного ответа. У пациентов с внутренним типом реже развивается типичный аллергический ринит и бронхиальная астма [10].

В недавнем исследовании [Belgrave и др, 2014] представлено, что дети с ранним атопическим дерматитом, у которых диагностирована астма и ринит, могут принадлежать к отдельному фенотипу, а не представлять собой типичное прогрессирование атопических заболеваний в общей популяции.

Использовались байесовское машинное обучение и анализ скрытых классов для изучения когорт новорожденных, и была

выявлена неоднородность в вариантах прогрессирования аллергических заболеваний. Авторы выделили восемь скрытых классов: отсутствие заболевания (51,3%), только экзема (15,3%) и только ринит (9,6%), транзитное дыхание с одышкой-визинг (7,7%), персистирующий визинг с поздним началом ринита (5,7%), атопический марш (3,1%), персистирующая экзема и визинг (2,7%), персистирующая экзема с поздним началом ринита (4,7%) [11].

Понимание патогенеза атопического дерматита и роли различных факторов и триггеров может помочь разработать алгоритмы профилактики и лечения, направленные на предотвращение развития респираторной аллергии [12]. Патогенетически, аллергические заболевания представляют собой группу гетерогенных состояний, развивающихся в результате сложного взаимодействия цитокинов, хемокинов, факторов роста, медиаторов, функционирования эпителиального барьера и других участников врожденного и адаптивного иммунитета [13].

### ***Роль дисфункции кожного барьера в патогенезе атопического марша***

Как компонент врожденной иммунной системы, кожа выполняет различные защитные функции, включая в себя химические, микробиологические, физические и иммунные барьеры [14]. Наиболее важной функцией кожи является обеспечение эффективного барьера между внутренней и внешней средой организма. Хотя общепризнано, что нарушение иммунной регуляции является определяющей в патогенезе БА («гипотеза изнутри»), появляющиеся сегодня данные свидетельствуют о том, что нарушенный кожный барьер играет одну из главных ролей в развитии атопии, способствуя проникновению аллергенов (например, клещей домашней пыли и пищевых аллергенов) и последующей активации врожденных иммунных реакций и формированию воспаления, обусловленного клетками Th-2 («гипотеза извне») [15]. Эпидермальный барьер выполняет три основные

функции: ограничивает трансдермальную пассивную потерю воды, поглощение химических веществ окружающей средой и предотвращает микробную инфекцию [14]. Дисфункция кожного барьера также может наблюдаться при внешне нормальной без повреждений коже у детей раннего возраста, страдающих АД [15]. У лиц с БА наблюдается эпидермальная дисфункция с повышенной трансэпидермальной потерей воды даже на клинически здоровых участках кожи, что увеличивает риск сенсибилизации к аллергенам. Как пораженная, так и неповрежденная кожа детей с БА демонстрирует снижение длинноцепочечных сфинголипидов и aberrантный метаболизм кожи, в основном опосредованный цитокинами Th-2 воспаления [16].

Основными патогенетическими факторами, обуславливающими нарушение кожного барьера при АД, являются снижение содержания филагтрина, керамидов и антимикробных пептидов, а также повышение уровня сериновой протеазы, снижение уровня ингибиторов сериновой протеазы и нарушение плотных соединений [14]. Основная часть механической устойчивости, обеспечиваемой эпидермальным барьером, обусловлена корнеоцитами. Белковая оболочка корнеоцитов включает в себя белки лорикрин, инволюкрин и филаггрин.

За белковой оболочкой находится липидная оболочка корнеоцита, которая представляет собой структуру специализированных липидов. Гены, кодирующие белки межклеточных соединений, относятся к группе генов, ответственных за целостность и правильное функционирование эпидермального барьера. Эти трансмембранные и внутриклеточные белки составляют комплексы, объединяющие соседние клетки, называемые плотными соединениями. Их функция заключается в регулировании трансмембранного прохождения ионов, воды и растворенных веществ. Нарушение продукции этих белков приводит к повышенной потере воды, сухости кожи, а также к инфильтрации эпидермиса и дермы антигенпрезентирующими клетками [17].

У пациентов с атопическим дерматитом наблюдается снижение содержания керамидов как в пораженной, так и в неповрежденной коже. В роговом слое кожи повышенный уровень кислотности и повышенная активность сериновой протеиназы способствуют инактивации кислой сфингомиелиназы и  $\beta$ -глюкоцереброзидазы, которые являются необходимыми ферментами для синтеза керамидов. Низкий уровень белка филагтрина или других структурных белков, также, как и любое другое нарушение барьерной функции кожи, приводит к гиперпродукции кератиноцитами эндогенных протеаз, интерлейкина-1, тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), что является благоприятным фоном для развития и прогрессирования аллергических заболеваний [17, 18].

#### ***Роль генетических факторов в патогенезе атопического марша***

Определение роли генетических факторов в отношении риска прогрессирования атопического марша осложняется ввиду многообразия вариантов его течения. Большой вклад в выявление генетических факторов риска внесли исследования, основанные на полногеномном поиске ассоциаций (GWAS). При этом поиск генов высокого риска был сосредоточен на генетических вариантах, общих для АД, БА, АР и пищевой аллергии. Описана взаимосвязь с проявлениями атопического марша для более 200 генов предрасположенности. Гены риска входят в функциональные пути, которые включают передачу сигналов иммунных клеток, эпидермальную дифференцировку и эпигенетические взаимодействия [19].

Так, например, один из наиболее значимых полиморфных вариантов (rs72823641) был идентифицирован в области гена IL1RL1 – одного из семейства рецепторов IL1. Он был связан с БА, поллинозом и АД, как в виде ассоциации патологий, так и с каждым из атопических заболеваний в отдельности [20]. Общими для атопических патологий были варианты генов IL1B, IL2RA, IL4, IL6R, IL13. Полиморфизмы



в генах, которые кодируют интерлейкин IL33 и его рецептор, были связаны с повышенным риском АД и БА [21, 22, 23].

Гены, обуславливающие развитие АД, расположены на хромосоме 1q21 в положении, называемом комплексом эпидермальной дифференцировки [24]. Они кодируют белки, важные для созревания эпителиальных кератиноцитов и выполнения ими барьерной функции кожи. К данной группе относятся гены SPINK5, CDSN и FLG. Ген SPINK5 кодирует ингибитор сериновых пептидаз, регулирующий продукцию протеаз, контролирующих процесс десквамации эпителия кожи. Другие генетические исследования обнаружили кодирующие полиморфизмы в гене SPINK5 в ассоциации с атопическим дерматитом и астмой, а также с повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови [17]. Возможно, данный дефект может способствовать сенсибилизации к бытовым аллергенам и развитию атопического марша.

Ген CDSN (хромосома 6p21) кодирует корнеодесмосин – структурный белок корнеодесмосом, который опосредует межкорнеоцитарную адгезию в роговом слое кожи. У пациентов с дефектом данного гена также наблюдается дерматит, ассоциированный с астмой, аллергическим ринитом, повышенным уровнем IgE в сыворотке крови и эозинофилией, что служит еще одним доказательством того, что дисфункция кожного барьера предшествует началу атопических заболеваний.

Филаггрин – это важный структурный белок, который отвечает за кератинизацию и антимикробные функции кожи [24, 25]. Мономеры филаггрина, обладающие кератин-связывающей активностью, способствуют плотному прилеганию клеток, которые поддерживают гидратацию верхнего слоя рогового слоя. Мутации с потерей функции в гене филаггрина FLG (хромосома 1q21) были первоначально идентифицированы как причина ихтиоза, а позже было доказано, что они также являются предрасполагающим фактором для развития атопического дерматита [25, 26, 27]. Последующие исследования

уточнили тот факт, что мутации гена FLG могут быть фактором риска развития аллергической сенсибилизации и атопического марша. Ингибирующее влияние на продукцию белка филаггрина оказывают цитокины клеток Th-2 (интерлейкины-4, -13, -17, -22, -31), а также TSLP, что приводит к увеличению кислотности эпидермиса и вследствие этого к уменьшению противомикробной чувствительности кожи. Клинически у пациентов с мутацией гена FLG имеются отличительные фенотипические особенности, которые включают раннее начало АД и БА, тяжелое течение данных аллергических заболеваний, особенности кожи, например, гиперлинейность ладоней, а также повышенный риск кожных инфекционных заболеваний, опосредованных *St. aureus*. Однако в настоящее время филаггрин не найден в эпителии бронхов человека, следовательно, мутации гена FLG, по-видимому, напрямую не оказывают влияния на верхние дыхательные пути. И тем не менее у большинства пациентов с патогенным вариантом гена FLG при сборе семейного анамнеза выявляется наличие родственников, страдающих АД и БА [24, 25].

При изучении эпигенетики атопического марша отмечена важная роль гена GATA-3, продукт которого индуцирует изменения гистонов и хроматина в Th-2 локус-контролирующем регионе, что усиливает ответ Th-2 и подавляет ответ Th-1 на аллергены [26].

#### **Роль иммунной дисфункции в патогенезе атопического марша**

Фундаментальным патогенетическим механизмом атопии является иммунная гиперчувствительность, вызванная повышением уровня IgE в сыворотке крови, которая обуславливает пищевые, кожные и респираторные аллергические реакции [24]. Воздействие пищевых аллергенов и клещей домашней пыли на кожу с нарушенной барьерной функцией приводит к проникновению антигена в эпидермис и дерму, инфильтрации этих слоев кожи антигенпрезентирующими клетками и высвобождению кератиноцитами маркеров-алар-

минов эпителиального повреждения (TSLP, интерлейкина-25 и интерлейкина-33). Это хемотаксические факторы для дендритных клеток, которые индуцируют экспрессию молекул адгезии на эндотелии, тем самым запуская врожденные иммунные реакции [28, 29, 30]. Дендритные клетки, захватывающие аллергены, мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, а затем обрабатывают и представляют аллергены наивным Т-лимфоцитам. Наивные Т-лимфоциты дифференцируются в клетки Т-хелперы 1 типа (Th-1), которые высвобождают интерлейкин-2 и гамма-интерферон, и Th-2, высвобождающие интерлейкин-4 в лимфатических узлах. После этого следует процесс, называемый «циклом растирания царяпин», результатом которого является снижение ответа Th-1 и усиление ответа Th-2 с высвобождением интерлейкина-4 и интерлейкина-13. Th-2 взаимодействуют с фолликулярными Т-хелперами, индуцируя переключение класса иммуноглобулинов с преобладанием аллерген-специфичных IgE [29]. Аллерген-специфический IgE связывается с поверхностью эффекторных клеток (тучных клеток и базофилов) через высокоаффинный рецептор IgE (FcεRI), приводя к развитию клинических проявлений атопии.

Так же в последнее время изучены врожденные лимфоидные клетки (ILC), которые происходят от общих лимфоидных предшественников и могут дублировать фенотип и функции Т-хелперов, однако, в отличие от последних, они не имеют на своей мембране антиген-распознающего рецептора, в связи с чем их относят к клеткам системы врожденного иммунитета. Они продуцируют интерлейкин-4, -5, -9 и -13, что приводит к процессу аллергического воспаления. Нарушение регуляции или хроническая активация ILC приводит к обострению аллергических заболеваний [31, 32, 33].

### ***Роль тимического стромального лимфопоэтина в патогенезе атопического марша***

Тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) – это цитокин, ведущий маркер

эпителиального повреждения, относящийся к семейству цитокинов с 4-спиральными пучками, в первую очередь оказывающий действие на дендритные клетки. При совместном культивировании эти дендритные клетки обладают способностью стимулировать выработку интерлейкина-4, -5 и -13 наивными Т-хелперами [33, 34, 35]. Установлено, что TSLP синтезируется эпителиальными клетками кожи, верхних и нижних дыхательных путей, а также клетками слизистой оболочки кишечника после контакта с повреждающими факторами как инфекционной, так и неинфекционной природы (аллергены). Его избыточная патологическая секреция приводит к формированию хронического воспалительного очага с вовлечением множества Th-2 поляризованных иммунокомпетентных клеток (эозинофилов, дендритных клеток, врожденных лимфоидных клеток).

Помимо влияния на поляризацию Th-2 через антигенпредставляющие клетки, TSLP также оказывает прямое влияние на Т-хелперы, Т-цитотоксические лимфоциты и Т-регуляторные лимфоциты [36]. Действие данного цитокина распространяется на стимулирование Th-2 воспаления путем воздействия на тучные клетки, врожденные лимфоидные клетки, эпителиальные клетки, макрофаги и базофилы.

Связь между атопическими заболеваниями и TSLP была первоначально установлена у пациентов с БА [37]. Последующие исследования выявили наличие TSLP в дыхательных путях астматиков и носовых ходах лиц с АР. При астме уровни данного цитокина в дыхательных путях коррелируют с Th-2 привлекающих хемокинов и тяжестью заболевания [38]. TSLP продуцируется также фибробластами, эпителиальными клетками и различными типами стромальных и стромоподобных клеток [2].

### ***Роль микробиома кожи при атопическом дерматите и атопическом марше***

На коже обитают различные микроорганизмы (бактерии, вирусы и грибы), составляющие его микробиом. Здоровая

микробиота кожи важна для защиты от внешних воздействий и патогенов и имеет решающее значение для созревания иммунитета в раннем возрасте и развития кожного барьера [38, 39, 40]. На коже при АД наблюдается уменьшение бактериального разнообразия флоры. Многочисленные исследования микробного состава кожи у атопиков показали преобладание *St. aureus* у пациентов с тяжелым течением АД. *St. aureus* колонизирует кожу при АД и играет ключевую роль в развитии и обострении АД, так как напрямую может стимулировать выработку цитокинов, таких как TSLP, интерлейкин-4, -12 и -22, которые вызывают дегрануляцию тучных клеток и приводят к развитию Th-2 воспаления кожи [31, 33].

С другой стороны, снижение интенсивности синтеза антимикробных пептидов -дефензинов и дермицидина в результате ингибирования интрелейкинами 4 и 13 создает благоприятные условия для размножения *St. aureus* [36].

### **Эозинофильный эзофагит как проявление атопического марша**

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – это Th-2-иммунное заболевание, которое является частью атопического процесса. У пациентов с ЭоЭ обычно наблюдается множество сопутствующих аллергических заболеваний. Патопатология ЭоЭ была широко изучена и ключевые особенности патогенеза заболевания и осложнений согласуются с другими атопическими расстройствами, такими как астма и АД [41]. Недавние исследования демонстрируют, что, как и при других аллергических заболеваниях, дисфункция эпителиального барьера играет ключевую роль в патогенезе ЭоЭ. Аэро- и пищевые аллергены были идентифицированы как триггеры ЭоЭ. В связи с интегрированным иммунным ответом Th-2 у аллергиков надлежащее лечение эозинофильного эзофагита должно включать контроль основных атопических нарушений [12].

### **Заключение**

Приведенная в статье информация позволяет актуализировать представление об атопическом марше как о сложном системном процессе. Несмотря на существенные успехи в изучении роли дефектов кожного барьера, нарушения активации Th2, наследственного компонента и факторов окружающей среды в формировании атопии, на сегодняшний день не разработан общепризнанный алгоритм определения риска прогрессирования атопических заболеваний. Необходимо дальнейшее изучение относительного вклада патогенетических факторов для прогнозирования прогрессирования атопии и определения наиболее эффективных направлений терапевтических воздействий в зависимости от индивидуального профиля риска.

### **Библиографический список**

1. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis / G. Yang [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 8, № 21. – P. 1-14.
2. Bantz, S.K. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma / S.K. Bantz, Zhou Zhu, T. Zheng // J. Clin. Cell Immunol. – 2014. – № 5. – P. 202-210.
3. Kowalska-Oleđzka, E. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe / E. Kowalska-Oleđzka, M. Czarnecka, A. Baran // J. Drug Assess. – 2019. – Vol. 1, № 8. – P. 126-128.
4. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020 / M. Aw [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2020. – Vol. 1, № 180. – P. 10.
5. Гладков, С.Ф. Роль кишечной микробиоты в реализации атопической болезни у детей / С.Ф. Гладков, Н.К. Перовошикова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – Т. 4, № 59. – С. 29-33.
6. Круглова, Л.С. Атопический дерматит: новые горизонты терапии / Л.С. Круглова, Е.М. Генслер // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 7. – С. 29-31.
7. Baloh, C.H. Recent progress in the genetic and epigenetic underpinnings of atopy / C.H. Baloh, R.A. Mathias // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2023. – Vol. 1, № 151. – P. 60-69.
8. Irvine, A.D. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide / A.D. Irvine, P. Mina-Osorio // British Journal of Dermatology. – 2019. – № 181. – P. 895-906.
9. Bieber, T. Atopic dermatitis / T. Bieber, C. Bussmann // Dermatology St. Louis. – 2012. – № 1. – P. 203-216.

10. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma / T. Zheng [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 67-73.
11. Atopic Dermatitis and Respiratory Allergy: What is the Link / D.M. Belgrave [et al.] // *Curr. Derm. Rep.* – 2015. – № 4. – P. 221-227.
12. Spergel, J.M. New genetic links in eosinophilic esophagitis / J.M. Spergel, A.D. Irvine // *Genome Medicine.* – 2010. – № 2. – P. 60-63.
13. Agache, I. Critical points on the use of biologicals in allergic diseases and asthma. / I. Agache, C. Cojanu // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2020. – № 12. – P. 24-41.
14. Visscher, M.O. Epidermal Immunity and Function: Origin in Neonatal Skin / M.O. Visscher, A.N. Carr, V. Narendran // *Frontiers in Molecular Biosciences.* – 2022. – № 9. – P. 1-18.
15. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age / M.M. Kelleher [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2016. – Vol. 4, № 137. – P. 1111-1116.
16. The stratum corneum: a double paradox. / A. Pouillot [et al.] // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2008. – № 7. – P. 143-148.
17. McAleer, M.A. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease / M.A. McAleer, A.D. Irvine // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2013. – Vol. 2, № 131. – P. 280-291.
18. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. / C.N. Palmer [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – № 38. – P. 441-446.
19. Gabryszewski, S.J. One march, many paths: Insights into allergic march trajectories / S.J. Gabryszewski, D.A. Hill // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* – 2021. – Vol. 127, № 3. – P. 293-300.
20. Genome-wide association analysis of 350 000 Caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema / Å. Johansson [et al.] // *Human Molecular Genetics.* – 2019. – Vol. 28, № 23. – P. 4022-4041.
21. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology / M.A. Ferreira [et al.] // *Nature Genetics.* – 2017. – Vol. 49, № 12. – P. 1752-1757.
22. Salazar-Espinosa, J.F. The Atopic March. A Literature Review / J.F. Salazar-Espinosa // *International Journal of Medical Students.* – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 119-124.
23. A Large-Scale, Consortium-Based Genome-wide Association Study of Asthma / M.F. Moffatt [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2010. – Vol. 363, № 13. – P. 1211-1221.
24. Weidinger, S. Atopic dermatitis / S. Weidinger, N. Novak // *Lancet.* – 2016. – № 387. – P. 1109-1122
25. Racial comparison of filaggrin null mutations in asthmatic patients with atopic dermatitis in a US population. / J.P. Garrett [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2013. – Vol. 5, № 132. – P. 1232-1234.
26. IL-33 impacts on the skin barrier by down-regulating the expression of filaggrin / J. Seltmann [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2015. – Vol. 6, № 135. – P. 1659-1661.
27. Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype / M.A. Ferreira [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2014. – Vol. 133, № 6. – P. 1564-1571.
28. New Directions in Understanding Atopic March Starting from Atopic Dermatitis / N. Maiello [et al.] // *Children.* – 2022. – № 9. – P. 450-462.
29. Yaneva, M. The link between atopic dermatitis and asthma- immunological imbalance and beyond / M. Yaneva, R. Darlenski // *Asthma Research and Practice.* – 2021. – № 7. – P. 16.
30. Novak, N. Advances in atopic dermatitis / N. Novak, D.Y. Leung // *Curr. Opin. Immunol.* – 2011. – № 23. – P. 778-783.
31. Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus / R. Dybboe Bjerre [et al.] // *BMC Microbiology.* – 2021. – № 21. – P. 256-269.
32. The atopic march. Critical evidence and clinical relevance / D.A. Hill [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – № 120. – P. 131-137.
33. Potential Role of Innate Lymphoid Cells in the Pathogenesis and Treatment of Skin Diseases / F. Borgia [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2023. – № 12. – P. 3043-3055.
34. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. / A. E. van der Hulst [et al.] // *Journal of Allergy and Immunology.* – 2007. – Vol. 3, №120. – P. 565-569.
35. Suzuki, Y. Skin Barrier-Related Molecules and Pathophysiology of Asthma / Y. Suzuki, K. Motohiro, A. Koichiro // *Allergology International.* – 2011. – № 60. – P. 11-15.
36. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions / J. Wang [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy.* – 2023. – № 8. – P. 138-168.
37. Nibbering, B. Microbial interactions in the atopic march / B. Nibbering, N.D.J. Ubags // *Clinical and Experimental Immunology.* – 2019. – № 199. – P. 12-23.
38. Current Insights into Atopic March / M. Tsuge [et al.] // *Children.* – 2021. – № 8. – P. 1-17.
39. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications / J. Kim [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings.* – 2019. – № 40. – P. 84-92.
40. Sroka-Tomaszewska, J. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis / J. Sroka-Tomaszewska, M. Trzeciak // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. – № 22. – P. 1-16.
41. Suryawala, K. Epidemiology, Clinical Presentation, and Seasonal Variation in the Diagnosis of Children with Eosinophilic Esophagitis in Oklahoma / K. Suryawala, S. Palle, M. Altaf // *South. Med. J.* – 2020. – Vol. 1, № 113. – P. 37-41.

E.S. Tikhonova, S.V. Zybleva, V.N. Martinkov

**FACTORS OF ALLERGIC DISEASE PROGRESSION  
IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)**

The development of atopic dermatitis at an early age and subsequent allergic rhinitis and asthma at a later age is known as the atopic march phenomenon. Despite the complexity and diversity of mechanisms of atopy development, it has been shown that atopic dermatitis and allergic respiratory diseases share a common pathogenesis. It was determined that the atopic dermatitis progression to bronchial asthma and rhinitis is associated with a complex interaction of genetic, immunologic, environmental, and psychosocial factors. In particular, the progression of atopy is influenced by the presence of filaggrin gene mutations, the onset and severity of atopic dermatitis, epicutaneous sensitization to aeroallergens, and colonization by bacterial superantigens. Despite significant progress in the studying of the role of skin barrier defects, impaired Th2 activation, hereditary component and environmental factors in the formation of atopy, to date no generally accepted algorithm for determining the risk of progression of atopic diseases has been developed. Information about the most significant factors associated with an increased risk of atopic march development may be useful for specialists providing medical care to children with allergic diseases.

**Key words:** *atopic dermatitis, bronchial asthma, atopic march, filaggrin, thymus stromal lymphopoietin*

*Поступила 11.03.24*