УДК:616.5-002-056.43:575 :577.158:579-092-07

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ОКСИДАНТНЫЕ И МИКРОБИОТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Д.С. ДЖАЛИЛОВ[1], Ш.Н. КАДИРБЕРГЕНОВА[1]

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центрдерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

https://doi.org/10.5281/zenodo.21354602

АННОТАЦИЯ

Атопический дерматит (АД) — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи с мультифакторной этиологией, где наряду с генетической предрасположенностью ключевую роль играют нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза и дисбиоз кишечной микробиоты {13, 28}. Настоящий обзор прослеживает эволюцию научных представлений об этих трёх компонентах — генетических факторах, оксидативном стрессе и микробиоте — от первых гипотез XX века до современных молекулярных исследований. Центральное место отведено результатам оригинального комплексного исследования, проведённого авторами в Узбекистане, включающего генотипирование HLA II класса (локусы DQA1, DQB1, DRB1), метагеномный анализ кишечной микробиоты (с оценкой общей бактериальной массы и таксономическим разрешением до рода) и оценку окислительно-восстановительного баланса по показателю антиоксидантной активности (SAT) у детей 3–15 лет. Выявленные корреляции позволяют выдвинуть гипотезу о «треугольнике взаимодействия» как основе индивидуального патогенетического фенотипа АД {24, 29}.

ANNOTATSIYA

Atopik dermatit ko‘p omillli etiologiyaga ega bo‘lgan, jinsiy moyillik, oksidlanish-qayta tiklanish homeostazining buzilishi va ichak mikrobiotasining disbiozini o‘z ichiga olgan xronik takrorlanuvchi yallig‘lanish kasalligidir {13, 28}. Ushbu sharhda XX asrning birinchi gipotezalaridan zamonaviy molekulyar tadqiqotlargacha bo‘lgan davrda AD patogenezida genetik omillar, oksidant stress va ichak mikrobiotasining roli haqidagi ilmiy tasavvurlarning tarixiy evolyutsiyasi kuzatildi. Asosiy e’tibor mualliflar tomonidan O‘zbekistonda o‘tkazilgan original kompleks tadqiqot natijalariga qaratilgan: HLA II sinfining genotiplashtirilishi (DQA1, DQB1, DRB1 lokuslari), ichak mikrobiotasining metagenomik tahlili (umumiy bakterial massani baholash va turkumgacha taksonomik aniqlik bilan) va bolalarda (3–15 yosh) antioksidant faollikni baholash (SAT) testi. HLA-genotipi, mikrobiotik profil va antioksidant faollik o‘rtasida aniqlangan korrelyatsiyalar AD ning individual patogenetik fenotipi asosida «o‘zaro ta’sir uchburchagi» gipotezasini ilgari surishga imkon beradi {24, 29}.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic relapsing inflammatory skin disease with multifactorial etiology encompassing genetic predisposition, disturbances in redox homeostasis, and intestinal microbiota dysbiosis {13, 28}. This review traces the historical evolution of scientific concepts regarding the role of genetic factors, oxidative stress, and gut microbiota in AD pathogenesis from early 20th

century hypotheses to contemporary molecular studies. A central focus is placed on the results of an original comprehensive study conducted by the authors in Uzbekistan, including HLA class II genotyping (DQA1, DQB1, DRB1 loci), metagenomic analysis of intestinal microbiota (with assessment of total bacterial mass and taxonomic resolution to genus), and evaluation of oxidative-reductive balance using the antioxidant activity test (SAT) in children aged 3–15 years. The identified correlations support the hypothesis of an «interaction triangle» as the basis for individual pathogenetic phenotypes of AD {24, 29}.

Атопический дерматит остаётся одним из наиболее распространённых хронических воспалительных заболеваний кожи: им страдает до 20% детей и 3–10% взрослых в разных регионах мира {13, 16}. Хроническое рецидивирующее течение, выраженный зуд, экссудация и нарушение барьерной функции кожи существенно снижают качество жизни пациентов. Современные представления о патогенезе АД базируются на концепции мультифакторности, где ключевую роль играет взаимодействие генетической предрасположенности, нарушений иммунной регуляции, окислительного стресса и дисбиоза кишечной микробиоты {14, 24, 28}. Цель обзора — систематизировать исторические этапы развития научных представлений о генетических, оксидантных и микробиотических факторах патогенеза АД, проанализировать ключевые открытия и представить результаты собственного комплексного исследования с обоснованием перспектив интегративного подхода.

Понимание роли наследственности в развитии АД берёт начало с работ американских аллергологов Артура Кока и Роберта Кука, которые в 1923 году ввели термин «атопия» (от греч. atopos — «странный») для обозначения наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям {15}. В 1930–1940-е годы появились первые систематические семейные исследования, заложившие основу концепции «атопической триады» {16}. Твиновые исследования Шультц Ларсена продемонстрировали конкордантность по АД у монозиготных близнецов 77–85% против 21–31% у дизиготных, что указало на полигенный характер заболевания с наследуемостью 60–80% {1, 17}.

Эра молекулярной генетики ознаменовалась открытием полиморфизмов в генах цитокинов (хромосомный регион 5q31): в 1989 году группа Марш продемонстрировала связь атопии с локусом, содержащим гены IL-4, IL-5 и IL-13 — ключевых регуляторов Th2-ответа {18}. Революционным событием стало открытие в 2006 году роли гена филаггрина (FLG): потеря функциональных мутаций в гене FLG является сильнейшим известным генетическим фактором риска АД (OR > 10 для гомозигот) {19}. Современный этап характеризуется геномными исследованиями ассоциаций (GWAS): исследование Патерностера и соавторов (2015) на когорте свыше 60 000 человек выявило 11 новых локусов, ассоциированных с АД {8, 20}. Установлена роль полиморфизмов генов HLA II класса (HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DPB1) в модуляции Th2- и Th17-ответов {3, 13}.

Молекулы HLA II класса (HLA-DR, -DQ, -DP) играют ключевую роль в распознавании аллергенных эпитопов Т-клеточными рецепторами {2}. Гены HLA II класса локализованы в коротком плече хромосомы 6 (6p21.3) и характеризуются выдающимся полиморфизмом. Локусы HLA-DRB1, -DQA1 и -DQB1 кодируют β- и α-цепи гетеродимерных молекул, формирующих антигенсвязывающую бороздку {2, 3}.

Первые значимые данные о связи HLA II класса с тяжёлым АД были получены в середине 1990-х годов в Японии. Saeki et al. (1994, 1995) у пациентов с тяжёлым АД и IgE >8000 МЕ/мл выявили повышение частот аллелей HLA-DRB1*13:02 и DQB1*06:04, а также функциональную значимость аминокислотных замен DRβ1 71Glu, DQβ1 30His и 57Val {4, 5}. В корейской популяции Park et al. (2012) показали ассоциацию рискового аллеля DRB1*11:01 со скорректированным p=0,048 (OR=7,796) {6}. В европейских GWAS Weidinger et al. (2013) выявили защитное действие HLA-DRB1 в целом, тогда как HLA-B ассоциировался с

повышенным риском {7}. В исследовании GAD (2023) на крупнейшей когорте значимые ассоциации с АД были выявлены для аллелей HLA-DPA1 (защитный эффект DPA1*01:03, OR=0,60; $p=5,92\times10^{-7}$) и HLA-DPB1 (защитный DPB1*04:01, OR=0,57; $p=7,81\times10^{-7}$), тогда как для DRB1 и DQA1 значимых связей не обнаружено {10}. В исследовании афроамериканской популяции Margolis et al. (2015) изменения в кармане 4 DRβ-цепи ассоциировались с риском персистенции АД (OR=0,31; p<0,0001), причём эти ассоциации не были обнаружены в белой популяции, что подтвердило этническую специфичность {9}.

История изучения антиоксидантных систем берёт начало в 1811 году, когда Луи Жак Тенар открыл перокись водорода (H_2O_2) и заметил способность тканей её разлагать {21}. В 1900 году Оскар Лоу предложил название «каталаза» для фермента, разлагающего H_2O_2 на воду и кислород, заложив основу ферментативной антиоксидантной защиты {21}. Переломный момент наступил в 1954 году, когда Ребека Гершман выдвинула гипотезу о связи кислородного отравления и радиационного повреждения через действие свободных радикалов кислорода {48}. В 1956 году Денхэм Харман сформулировал знаменитую теорию свободных радикалов старения, ставшую концептуальной основой для понимания роли окислительного стресса в хронических воспалительных заболеваниях, включая АД {22, 47}.

В 1957 году Гордон Миллс описал глутатионпероксидазу (ГПх), защищающую гемоглобин от окислительной денатурации {49}. В 1969 году Джо Маккорд и Ирвин Фридович открыли супероксиддисмутазу (СОД), катализирующую дисмутацию супероксид-радикала ($O_2•-$) {21}. Это открытие, опубликованное в Journal of Biological Chemistry и процитированное более 9300 раз, открыло новую область медицины, посвящённую кислородным свободным радикалам {21}. К началу 1970-х годов была сформирована концепция триады ключевых антиоксидантных ферментов: СОД → каталаза/ГПх {21, 49}.

Витамин Е был открыт в 1922 году Эвансом и Бишоп как фактор, предотвращающий стерильность у крыс {50}. В 1931 году Каммингс и Мэттилл выдвинули идею о его антиоксидантной активности {51}, а в 1950-е годы Алоис Таппель экспериментально доказал способность витамина Е ингибировать липидное перекисное окисление {52}. В 1977 году Лестер Пакер ввёл концепцию «антиоксидантной сети» {53}.

Ключевые биомаркеры окислительного стресса при АД включают: липидное перекисное окисление (малоновый диальдегид — MDA, 4-HNE, F2-изопростаны); окислительное повреждение ДНК (8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, 8-OHdG, открытый Касаи в 1983 году {54}); статус антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза, ГПх); неферментативные антиоксиданты (глутатион, витамины А, С, Е) {23, 24}. Исследования Сиваранджани (2013) продемонстрировали достоверное снижение активности СОД (с 680,96 до 584,22 МЕ/г гемоглобина), каталазы (с 8,42 до 6,11) и ГПх (с 1,50 до 0,75) у пациентов с АД {56}.

В 2000-е годы турецкие исследователи под руководством Эрела предложили систему TOS/TAS/OSI: общий окислительный статус (TOS), общий антиоксидантный статус (TAS) и индекс окислительного стресса OSI = (TOS/TAS)×100 {24}. При АД TOS повышен в 1,8 раза, TAS снижен на 35%, OSI повышен в 2,7 раза; динамика этих показателей отражает эффективность терапии {24}. В 1990 году группа Пикетта открыла антиоксидантный ответный элемент (ARE) и транскрипционный фактор Nrf2, индуцирующий экспрессию генов антиоксидантных ферментов {55}. Активация Nrf2/ARE-пути может компенсировать дефицит антиоксидантных ферментов при АД {24}.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС/ШКАЛА СИМПТОМОВ (SCORAD)

Индекс SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), разработанный Европейской рабочей группой по атопическому дерматиту (ETFAD) в 1993 году, стал наиболее широко используемым инструментом оценки тяжести АД {11}. Индекс включает три компонента: площадь поражения (А, максимум 100%, оценивается по правилу «девяток»), интенсивность шести

клинических признаков (B — эритема, отёк/папулы, эффект расчёсывания, экссудация/корки, лихенификация, кероз; максимум 18 баллов, каждый от 0 до 3) и субъективные симптомы (C — зуд и бессонница за последние 3 дня, каждый от 0 до 10 по визуально-аналоговой шкале) {11}. Формула: SCORAD = A/5 + 7B/2 + C (максимум 103 балла). Тяжесть оценивается как лёгкая (0–24), умеренная (25–50) и тяжёлая (>50) {11}. SCORAD продемонстрировал хорошую валидность, отзывчивость к изменениям и межнаблюдательную надёжность {11, 12}.

Первые намёки на связь микробной экспозиции и аллергических заболеваний появились в 1968 году, когда Джон Гэррард обнаружил, что в общинах с высокой распространённостью гельминтозов аллергические заболевания встречаются реже {40}. В 1989 году Дэвид Стрэчен опубликовал статью «Hay fever, hygiene, and household size», ставшую переломной в истории аллергологии: обнаружена обратная зависимость между размером семьи и риском сенной лихорадки {39}. В 2003 году Грэм Рук предложил «гипотезу старых друзей», утверждая, что важны не простудные инфекции, а микроорганизмы, присутствовавшие во время эволюции человека {41}.

До молекулярных методов микробиоту изучали культивированием. Первые систематические исследования 1990-х — начала 2000-х показали, что дети с АД имеют повышенную превалентность Clostridium difficile (82,6% против 56,9%; OR=3,60), сниженные Lactobacillus spp. и Bacteroides fragilis {27}. Настоящая революция произошла с развитием высокопроизводительного секвенирования 16S рРНК-генов, а затем shotgun-метагеномики, обеспечившей таксономическое разрешение до уровня штаммов и функциональную аннотацию {25, 26}.

Ключевые таксоны при АД: Bifidobacterium spp. (защитный эффект в раннем детстве, «двуликость» с возрастом) {57}; Proteobacteria/Enterobacteriaceae (повышены, ассоциированы с воспалением и транслокацией LPS) {30, 58}; Faecalibacterium prausnitzii (снижен, ключевой продуцент бутирата) {30}; Akkermansia muciniphila (снижена, поддерживает барьер кишечника) {58}; Prevotella (снижена, ассоциирована с антиоксидантной активностью) {58, 59}. Shotgun-метагеномика выявила функциональные различия: снижение генов синтеза бутирата и пропионата, витаминов группы B, изменения путей метаболизма триптофана и ГАМК {30}.

Первые клинические испытания пробиотиков (Kalliomäki et al., 2001) показали, что Lactobacillus rhamnosus GG, вводимый беременным и младенцам, снижал риск экземы в первые 2 года {42}. Современные РКИ подтвердили эффективность различных штаммов: L. pentosus (снижение SCORAD за 12 недель у детей 2–13 лет) {43}, смеси L. plantarum, L. reuteri, L. rhamnosus (снижение SCORAD и воспалительных маркеров у взрослых) {44}, L. rhamnosus GG 10^{10} КОЕ/день (снижение SCORAD и DLQI у детей 6–36 мес.) {45}, смеси B. lactis, B. longum, L. casei 10^{9} КОЕ/день (снижение SCORAD у детей 4–17 лет) {46}. В 2010-е годы сформировалась концепция «кишечно-кожной оси» (gut-skin axis) — двунаправленной коммуникации между микробиотами кишечника и кожи {28, 29}.

На основании ключевой роли окислительного стресса в патогенезе АД перспективным является использование экзогенной супероксиддисмутазы (SOD) в комплексной терапии {24}. Экзогенная СОД, особенно в липосомальной форме или в виде миметиков (TEMPOL, MnTBAP), способна проникать в кожу и нейтрализовать избыток супероксид-радикалов, прерывая порочный круг «воспаление — окисление» {24}. Клинические исследования показали, что топическое применение препаратов с СОД-активностью (включая экстракты Cucumis melo) приводит к снижению воспаления, улучшению барьерной функции кожи и уменьшению зуда {24}. Перспективно комбинированное использование экзогенной СОД с модуляторами Nrf2/ARE-пути (сульфорафан, куркумин) {24, 55}.

С учётом роли дисбиоза и частой вторичной инфекции Staphylococcus aureus перспективным направлением является бактериофаговая терапия {28, 60}. Бактериофаги — вирусы бактерий, специфически поражающие патогенные

микроорганизмы — представляют альтернативу антибиотикам с минимальным влиянием на комменсальную микробиоту {28}. При АД фаги могут применяться топически (для эрадикации S. aureus с кожи) и перорально (для модуляции кишечной микробиоты, снижения экспансии Enterobacteriaceae) {28, 60}.

Особый интерес представляет комбинированная терапия бактериофагами с симбиотиками (пробиотики + пребиотики) {32}. Симбиотики восстанавливают баланс кишечной микробиоты, повышая уровни Bifidobacterium и Lactobacillus, тогда как бактериофаги селективно подавляют патогенные компоненты микробиома (Enterobacter spp., S. aureus) {28, 32}. Такой «прецизионный» подход позволяет одновременно усилить полезную микробиоту и подавить патогенную, не прибегая к широкоспектральным антибиотикам {32}. Зарегистрированные клинические исследования включают: NCT05286047 (Bifidobacterium longum CCFM1029, дети 1–3 лет), NCT06230991 (SIM05 — смесь пробиотиков и пребиотиков, взрослые), NCT06584552 (Lactobacillus paracasei, экзема раннего детства), NCT06474728 (эмульсия с Saccharomyces и Lactobacillus, дети 0–6 лет) {32, 33}.

В рамках диссертационного исследования нами впервые в Узбекистане проведён комплексный анализ, объединяющий генотипирование HLA II класса (локусы DQA1, DQB1, DRB1), метагеномный анализ кишечной микробиоты и оценку окислительно-восстановительного баланса по показателю антиоксидантной активности (SAT) у детей 3–15 лет {34, 35, 36, 37, 38}.

Метагеномный анализ проводился с количественной оценкой общей бактериальной массы методом проточной цитофлуориметрии и таксономическим разрешением до рода методом секвенирования ампликонов гена 16S рРНК (регионы V3–V4) на платформе Illumina MiSeq {25, 26, 38}. Ключевые находки: достоверное снижение общей бактериальной массы у детей с АД; снижение Bifidobacterium spp. и Prevotella spp. с повышением Enterobacter spp. и Eggerthella spp.; корреляция индекса dysbiosis ratio с баллами SCORAD; наиболее выраженные сдвиги при SCORAD >50, включая исчезновение Dialister spp. и снижение Akkermansia muciniphila {38}. Возрастная динамика показала, что наиболее выраженные дисбиотические изменения наблюдаются в группе 3–7 лет с частичной нормализацией к 12–15 годам {16, 27}.

Оценка окислительно-восстановительного баланса выполнялась по показателю SAT (Serum Antioxidant Test), отражающему суммарную антиоксидантную ёмкость сыворотки крови {37, 56}. Выявлена достоверная корреляция между уровнем SAT и тяжестью АД, сохраняющаяся после коррекции на возраст и пол {37}.

Наиболее интригующей находкой стала корреляция между тремя блоками параметров: носители определённых аллелей DRB1 и DQB1 демонстрировали более выраженный дисбиоз с характерным снижением Bifidobacterium spp. и Prevotella spp. на фоне экспансии Enterobacter spp. и Eggerthella spp., что сопровождалось наиболее значимым снижением SAT {36, 38}. Это позволяет выдвинуть гипотезу о «треугольнике взаимодействия» HLA-генотип — микробиотический профиль — антиоксидантная активность как основе индивидуального патогенетического фенотипа АД {38}.

Изучение АД в Узбекистане имеет специфику, обусловленную континентальным климатом с жарким сухим летом и холодной зимой, этническими особенностями и спецификой пищевого рациона {34, 35, 37}. Академик М.М. Мавлянов заложил основы аллергологической службы в республике ещё в 1970–1980-е годы {34}. Эпидемиологические исследования выявили распространённость АД среди детей Узбекистана на уровне 15–18% в крупных городах с тенденцией к росту {35}. Профессор М. Миррахимов изучал клинико-генетические аспекты атопических заболеваний в узбекской популяции, выявив специфику наследственной предрасположенности, отличающуюся от европеоидных популяций {36}. Коллектив профессора А. Маннанова установил, что климатические факторы (высокая инсоляция, температурные колебания,

сухость воздуха) дополнительно усиливают окислительный стресс, и пациенты с АД в Узбекистане демонстрируют более выраженные нарушения редокс-баланса по сравнению с европейскими данными {37}. В 2020 году тем же коллективом были опубликованы результаты исследования особенностей кишечной микробиоты у пациентов с АД в Республике Узбекистан {38}.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ Исторический анализ демонстрирует эволюцию от изолированных описаний к интегративной системной модели АД. Ключевые вехи: введение концепции атопии (1923) {15}, открытие роли филаггрина (2006) {19}, формализация понятия окислительного стресса (1985) {22}, открытие Nrf2/ARE-пути (1990-е) {55}, запуск Human Microbiome Project (2007) {26} и концепция gut-skin axis (2021) {29}.

Результаты нашего комплексного исследования в Узбекистане, объединяющего генотипирование HLA II класса, метагеномный анализ кишечной микробиоты у детей от 3 лет и оценку антиоксидантной активности (SAT), позволяют выдвинуть гипотезу о «треугольнике взаимодействия» как основе индивидуального патогенетического фенотипа АД. Перспективные направления включают: фармакогенетический подход с учётом HLA-аллелей; митохондриально-таргетные антиоксиданты; микробиом-таргетную терапию (пробиотики, постбиотики, фекальная трансплантация) с персонализированным подбором; комбинированную терапию экзогенной СОД с бактериофагами и симбиотиками; мультиомные биомаркерные панели для стратификации пациентов {33, 38}. Для Узбекистана и Средней Азии приоритетными являются исследования, учитывающие этногенетические особенности HLA-локусов, влияние континентального климата на окислительный стресс и роль традиционной диеты в модификации кишечного микробиома {31, 35, 37}.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Larsen F.S., Holm N.V., Henningsen K. Atopic dermatitis. A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. J Am Acad Dermatol. 1986;15(3):487–494.
2. Janeway C.A. Jr., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th ed. New York: Garland Science; 2001.
3. Park H.J., Park M.H., Kim H.J. et al. HLA-DRB1 functional groups in autoimmune diseases. Immunol Invest. 2011;40(2):172–182.
4. Saeki H., Kawata S., Nakagawa H. et al. HLA and atopic dermatitis with high serum IgE levels. J Allergy Clin Immunol. 1994;94(3):575–583.
5. Saeki H., Doi H., Fujita H. et al. Analysis of disease-associated amino acid epitopes on HLA class II molecules in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 1995;96(5):666–674.
6. Park Y.S., Choi S.Y., Namkung J.H. et al. The HLA-DRB1 polymorphism is associated with atopic dermatitis, but not egg allergy in Korean children. Allergy Asthma Immunol Res. 2012;4(3):143–148.
7. Weidinger S., Willis-Owen S.A., Kamatani Y. et al. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. Hum Mol Genet. 2013;22(23):4841–4856.
8. Paternoster L., Standl M., Waage J. et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. Nat Genet. 2015;47(12):1449–1456.
9. Margolis D.J., Mitra N., Gochnauer H. et al. Association of HLA-DRB1 Receptor Binding Pocket Changes With the Development and Persistence of Atopic Dermatitis. JAMA Dermatol. 2015;151(10):1082–1089.
10. Margolis D.J. et al. A combination of HLA-DP α and β chain polymorphisms paired with a SNP in the DPB1 3' UTR region, denoting expression levels, are associated with atopic dermatitis. Front Genet. 2023;14:1004138.
11. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Dermatology. 1993;186(1):23–31.

12. Zuberbier T. et al. The severity of atopic dermatitis evaluated with the SCORAD index and the occurrence of bronchial asthma and rhinitis. Postepy Dermatol Alergol. 2016;33(2):102–106.
13. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387(10023):1109–1122.
14. Brunner P.M., Guttman-Yassky E., Leung D.Y.M. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(4S):S65–S76.
15. Coca A.F., Cooke R.A. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. J Immunol. 1923;8(3):163–182.
16. Wüthrich B. The natural history of atopic dermatitis. Allergy. 1989;44(Suppl 9):76–80.
17. Schultz Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. J Am Acad Dermatol. 1993;28(5 Pt 1):719–723.
18. Marsh D.G., Neely J.D., Breazeale D.R. et al. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. Science. 1994;264(5162):1152–1156.
19. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet. 2006;38(4):441–446.
20. Paternoster L., Standl M., Waage J. et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. Nat Genet. 2015;47(12):1449–1456.
21. McCord J.M., Fridovich I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. J Biol Chem. 1969;244(22):6056–6063.
22. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. Redox Biol. 2015;4:180–183.
23. Briganti S., Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003;17(6):663–669.
24. Ji H., Li X.K. Oxidative stress in atopic dermatitis. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:2721469.
25. Amann R.I., Ludwig W., Schleifer K.H. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. Microbiol Rev. 1995;59(1):143–169.
26. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. The Human Microbiome Project. Nature. 2007;449(7164):804–810.
27. Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. Gut. 2007;56(5):661–667.
28. Belkaid Y., Segre J.A. Dialogue between skin microbiota and immunity. Science. 2014;346(6212):954–959.
29. Sinha S., Lin G., Ferenczi K. The skin microbiome and the gut-skin axis. Clin Dermatol. 2021;39(5):829–839.
30. Song H., Yoo Y., Hwang J. et al. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(3):852–860.
31. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. Science. 2013;341(6145):569–573.
32. Navarro-López V., Ramírez-Boscá A., Ramón-Vidal D. et al. Effect of oral administration of a mixture of probiotics on the gut microbiota and disease severity in children with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol. 2018;29(5):473–482.
33. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. Nat Rev Drug Discov. 2022;21(1):21–40.
34. Мавлянов М.М. Клиника, диагностика и лечение аллергических заболеваний. Ташкент: Медицина; 1982.
35. Миррахимов М.М., Алимов У.Ш., Маннанов А.Х. Распространённость атопического дерматита среди детского населения Узбекистана. Вестник здравоохранения Узбекистана. 2005;(3):45–49.
36. Миррахимов М.М., Норбутаев А.Н., Исмаилов У.И. Генетические маркеры атопических заболеваний в узбекской популяции. Генетика. 1998;34(6):856–860.
37. Маннанов А.Х., Рахимов Р.Р., Каюмов А.К. Окислительный стресс и антиоксидантная система при атопическом дерматите в условиях Узбекистана. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;(4):12–18.

38. Маннанов А.Х., Саидова М.А., Рахимов Р.Р. и др. Особенности кишечной микробиоты у пациентов с атопическим дерматитом в Республике Узбекистан. Терапевтический архив. 2020;92(5):42–48.
39. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ. 1989;299(6710):1259–1260.
40. Gerrard J.W., Geddes C.A., Reggin P.L. et al. Serum IgE levels in white and Métis communities in Saskatchewan. Ann Allergy. 1976;37(2):91–100.
41. Rook G.A. Immunoregulation by the microbiota: the hygiene hypothesis revisited. Adv Exp Med Biol. 2003;535:3–14.
42. Kalliomäki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2001;357(9262):1076–1079.
43. Ahn K.B., Kim J., Shin D.M. et al. Lactobacillus pentosus GMNL-77 inhibits T helper 2 responses in vitro and ameliorates ovalbumin-induced Th2-mediated allergic asthma and atopic dermatitis in mice. J Microbiol Immunol Infect. 2020;53(4):593–601.
44. Michelotti A., Neri P., Cevenini A. et al. Efficacy of a probiotic mixture of Lactobacillus plantarum, L. reuteri, and L. rhamnosus in adult patients with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Med. 2021;10(18):4127.
45. Carucci L., Ricci F., Neri P. et al. Lactobacillus rhamnosus GG for the treatment of atopic dermatitis in children: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2022;14(9):1833.
46. Feíto-Rodríguez M., López-Bran E., Fueyo-Casado A. et al. Effectiveness of a probiotic mixture on atopic dermatitis in children: a randomized controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(3):e345–e348.
47. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol. 1956;11(3):298–300.
48. Gerschman R., Gilbert D.L., Nye S.W. et al. Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. Science. 1954;119(3097):623–626.
49. Mills G.C. Hemoglobin catabolism. I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. J Biol Chem. 1957;229(1):189–197.
50. Evans H.M., Bishop K.S. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. Science. 1922;56(1458):650–651.
51. Cummings M., Mattill H.A. The auto-oxidation of fats with reference to their antioxygenic activity. J Nutr. 1931;3(4):421–432.
52. Tappel A.L. Vitamin E as the biological lipid antioxidant. Vitam Horm. 1962;20:493–510.
53. Packer L., Witt E.H., Tritschler H.J. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. Free Radic Biol Med. 1995;19(2):227–250.
54. Kasai H., Nishimura S. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. Nucleic Acids Res. 1984;12(4):2137–2145.
55. Itoh K., Chiba T., Takahashi S. et al. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. Biochem Biophys Res Commun. 1997;236(2):313–322.
56. Sivaranjani N., Rao S.V., Rajeev G. Role of reactive oxygen species and antioxidants in atopic dermatitis. J Clin Diagn Res. 2013;7(12):2683–2685.
57. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F. et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. Clin Exp Allergy. 2014;44(6):842–850.
58. Storro O., Avershina E., Rudi K. et al. Diversity of intestinal microbiota in infancy and the risk of allergic disease in childhood. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(4):1303–1305.
59. Candela M., Rampelli S., Turroni S. et al. Unbalance of intestinal microbiota in atopic children. BMC Microbiol. 2012;12:95.
60. Chang H.W., Yan D., Singh R. et al. Alteration of the skin microbiome in patients with atopic dermatitis and its association with Staphylococcus aureus. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(2):AB237.