Бурдина Анастасия Вадимовна. Оптимизация лечения и контроля атопического дерматита с использованием иммунорегуляторных белков: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.10 / Бурдина Анастасия Вадимовна;[Место защиты: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации].- Москва, 2016.- 127 с.

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БУРДИНА АНАСТАСИЯ ВАДИМОВНА ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Специальность: 14.01.10 - кожные и венерические болезни

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Короткий Николай Гаврилович

Научный консультант:

доктор биологических наук Зорина Вероника Николаевна

Новокузнецк - 2015

Введение 4

Глава 1. Обзор литературы 12

1. Распространенность и социальная значимость атопического дерматита 12
2. Особенности клинического течения атопического дерматита 13
3. [Современные представления о патогенезе атопического дерматита, роль компонентов врожденного и адаптивного иммунитета 17](#bookmark10)
4. [Методы лечения атопического дерматита 33](#bookmark11)

Глава 2. Материалы и методы исследования 39

1. Общая характеристика клинического материала 39
2. [Лабораторные методы исследования 43](#bookmark12)
3. [Метод объетивной оценки поражения кожи при атопическом дерматите (шкала SCOARD) 45](#bookmark13)
4. [Статистические методы 47](#bookmark14)

Глава 3. Результаты собственных исследований 48

1. Клиническая характеристика пациентов 48
2. [Содержание иммунорегуляторных белков при атопическом дерматите 51](#bookmark15)
3. Содержание циркулирующих иммунокомплексов а2-МГ-^0 при атопическом дерматите 63
4. [Про-и противовоспалительные и иммунорегуляторные цитокины при атопическом дерматите 66](#bookmark16)
5. [Иммуноглобулины и компоненты комплемента при атопическом дерматите 74](#bookmark17)
6. Стандартные лабораторные показатели при атопическом

дерматите 80

1. [Коррелятивные взаимосвязи между изученными показателями и суммарный коэффициент иммуномодуляторных белков в оценке степени тяжести атопического дерматита 85](#bookmark20)
2. [Клиническая эффективность комплексной терапии атопического дерматита и ее влияние на коэффициент концентрации иммунорегуляторныхбелков 95](#bookmark23)

Глава 4. Обсуждение полученных результатов 100

Выводы 107

Практические рекомендации 108

Список используемых сокращений 109

Список литературы 110

Актуальность темы исследования

За последние десятилетия распространенность аллергии во всем мире увеличилась в несколько раз и продолжает неуклонно нарастать [42;54]. Одним из наиболее сложных и распространенных аллергических заболеваний является атопический дерматит (АтД) [40;55;82]. Согласно данным литературы, его распространенность составляет от 5 до 30%. В 80% случаев его впервые диагностируют у детей первых 5 лет жизни, у 1/3 больных заболевание персистирует во взрослом возрасте, приобретая более длительные рецидивы с расширением площади поражения кожи, резистентность к лечению и, тем самым, становясь существенной медико­социальной проблемой [41;46;58].

Считается, что ведущую роль в патогенезе АтД играют иммунные нарушения и факторы окружающей среды, а сам АтД принято рассматривать как генетически детерминированную IgE-опосредованную сенсибилизацию, формирующуюся под действием различных триггерных факторов [39]. Однако на ее долю приходится 70-80% случаев, а остальные 20-30% составляет АтД характеризующийся низким уровнем IgE и отсутствием сенсибилизации к аллергенам [27;78], при этом выраженность гистологических и клинических проявлений, характерных для данного заболевания, остается на том же уровне.

Возможно, патогенез и этиология IgE-независимого АтД отличается от IgE-ассоциированной формы и в большей степени зависит от изменений компонентов врожденной иммунной защиты, чем от

узкоспециализированных компонентов адаптивного иммунитета. К числу активных факторов первичной защиты организма относятся три полифункциональных иммунорегуляторных белка: 1) альфа-2-макробулин (а2-МГ): универсальный ингибитор гидролаз (включая протеиназы

бактерий), поздний негативный реактант воспаления, транспортер гормонов,

липидов, цитокинов и факторов роста, модулирующий синтез последних, участвующий в распознавании и презентации патогенов, регулирующий пролиферацию и апоптоз клеток [94]; 2) лактоферрин (ЛФ):

высокочувствительный позитивный острофазовый реактант, внеклеточный транспортер железа, обладающий выраженными антибактериальными и противовирусными свойствами, модулятор синтеза цитокинов [123]; 3) альфа-1-антитрипсин (а1-АТ): ингибитор протеиназ, дефект синтеза которого четко ассоциирован с нарушением барьерных функций слизистых оболочек, астмой и эмфиземой легких, поздний позитивный реактант воспаления [101]. Нарушение синтеза либо структуры любого из подобных белков может способствовать развитию патологических процессов в кожных покровах, однако в открытой печати практически отсутствуют данные по содержанию в сыворотке или в очаге кожного поражения а2-МГ, ЛФ или а1-АТ.

Не менее важным является изучение взаимосвязей между компонентами иммунной защиты в норме и при кожной патологии. Изучение патогенетического потенциала цитокинов в развитии АтД создает предпосылки для более точного понимания биологических механизмов, лежащих в основе заболевания [21 ;91 ;108;115], однако исследований по оценке взаимосвязей между цитокинами и белками, модулирующими их синтез, не проводилось, вклад отдельных цитокинов в формирование различных клинических форм атопического дерматита исследован недостаточно. Изучение содержания отдельных иммуноглобулинов или компонентов комплемента также не позволяет адекватно оценить патогенетические механизмы заболевания [47;49].

Конечной целью исследований всегда является эффективное лечение

больных, длительное поддержание полученного лечебного эффекта,

устранение потенциальных триггерных факторов и предотвращение

возможных последствий заболевания. Продолжаются активные разработки

новых препаратов для комплексной терапии атопического дерматита. Одним

из новых направлений является лечение, направленное на селективное

5

угнетение продукции воспалительных цитокинов при АтД. Однако большинство подобных препаратов не имеют длительного опыта применения и их системное влияние на организм, влияние на синтез белков и обменные процессы оценено недостаточно.

Таким образом, изучение различных патогенетических аспектов формирования атопического дерматита является актуальным, своевременным и перспективным в плане дальнейшего совершенствования диагностики, уточнения прогноза и лечения данной патологии.

Цель работы: Оптимизировать методы контроля течения атопического дерматита с учетом определения содержания иммунорегуляторных белков, оценить клиническую эффективность лечения больных атопическим дерматитом с использованием иммунокорригирующего препарата, и его влияние на иммунорегуляторные белки.

Поставленная цель определила основные задачи исследования:

1. Разработать способ прогнозирования течения АтД на основании диагностически значимых показателей иммунорегуляторных белков (альфа-2-макроглобулина, лактоферрина, альфа-1-антитрипсина),

определить связь коэффициента их концентраций со степенью тяжести течения заболевания.

1. Исследовать зависимость степени тяжести, остроты воспалительных проявлений АтД от уровня иммунорегуляторных белков, цитокинов, иммуноглобулинов и компонента комплемента.
2. Определить патогенетическую роль лактоферрина в формировании воспаления при IgE-зависимых вариантах АтД.
3. Изучить влияние иммунокорригирующего препарата в комплексной терапии на клиническое течение АтД и уровень иммунорегуляторных белков.

Научная новизна работы

Впервые изучено содержание полифункциональных

иммунорегуляторных белков (а2-МГ, ЛФ и а1-АТ) в крови больных

атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести заболевания,

остроты процесса, а также от наличия либо отсутствия аллергического

компонента. Установлено, что IgE-ассоциированная и IgE-независимая

формы АтД имеют разные механизмы патогенеза: при IgE-ассоциированной

атопии повышение содержания ИЛ-8, ФНО-а наблюдается уже при легкой

форме заболевания, повышены компоненты комплемента, значительно

повышен уровень лактоферрина и умеренно - а2-МГ, увеличены

концентрации иммунокомплексов а2-МГ-^0, активней выражено изменение

содержания трансаминаз в крови и лейкоцитоз, снижены уровни альбумина и

IgA. При IgE-независимой атопии напротив, значительно выражено

накопление а2-МГ и а1-АТ в циркуляции и менее - повышение уровня

острофазового ЛФ, содержание ИЛ-8 и ФНО-а значительно увеличивается

только при тяжелой форме, выраженного дефицита IgA не наблюдается,

снижены концентрации холестерина. По результатам проведенного

коррелятивного анализа впервые установлено, что изменения изученных

показателей взаимосвязаны, что подтверждает активное участие

иммунорегуляторных белков в патогенезе АтД. Впервые разработанный

диагностический коэффициент, получаемый при перемножении

концентраций ЛФ, а2-МГ и а1-АТ, обладает достаточно высокой

специфичностью (81%) и чувствительностью (от 86 при легкой форме АтД

до 95% при тяжелой атопии). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь

между данным диагностическим коэффицентом и индексом SCOARD.

Впервые установлено, что традиционное лечение влияет на уровни

иммунорегуляторных белков, но не нормализует их полностью даже в стадии

ремиссии, что может способствовать рецидивированию заболевания.

Продемонстрировано, что применение иммунокорригирующего препарата в

составе комплексной терапии IgE-зависимой формы АтД провоцирует

7

кратковременные явления обострения при начале приема (7-12 дни), однако далее приводит к значительному снижению концентраций лактоферрина, являющегося чувствительным острофазовым маркером и стимулятором синтеза ИЛ-8 (вплоть до полной нормализации показателя), что способствует более длительной ремиссии заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных данных впервые разработан диагностический коэффициент, формируемый путем перемножения концентраций а2-МГ, а1- АТ и ЛФ, который может активно применяться в клинической практике для объективной оценки степени тяжести заболевания, а также при оценке эффективности проводимого лечения и прогноза течения атопического дерматита. Установлено, что IgE ассоциированная и IgE-независимая формы атопического дерматита имеют ряд различий в патогенезе - при IgE- независимом АтД значительно выражены изменения в содержании полифункциональных ингибиторов протеиназ (а2-МГ и а1-АТ), и менее выражены изменения концентрации ЛФ и цитокинов, характерные для классической воспалительной реакции, что может быть использовано при оптимизации методов лечения заболевания. Выявленная коррелятивная взаимосвязь содержания ЛФ с IgE и с IL-8 позволяет рекомендовать его в качестве маркера для оценки активности патологического процесса и прогноза дальнейшего течения заболевания при IgE-ассоциированной форме АтД. Продемонстрировано, что добавление иммунокорригирующего препарата в схему лечения IgE-зависимой формы АтД способствует значительному снижению уровня ЛФ в крови при соответствующей редукции клинических проявлений заболевания, что обосновывает необходимость применения подобных препаратов в составе схемы лечения атопического дерматита.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанный диагностический коэффициент из концентраций иммунорегуляторных белков (а2-МГ х а1-АТ х ЛФ) (К>6-патология) обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью (91% и 81%) при обеих формах АтД, демонстрирует статистически достоверную прямую корреляционную взаимосвязь с индексом SCOARD и может эффективно применяться в оценки лечения и прогнозе течения АтД. При IgE-ассоциированном АтД определение концентрации лактоферрина в крови, позволяет оценить активность патологического процесса и спрогнозировать дальнейшее течение заболевания.
2. Содержание иммунорегуляторных белков (а2-МГ, ЛФ и а1-АТ) в крови больных атопическим дерматитом зависит от формы и степени тяжести заболевания. При IgE-ассоциированной атопии происходит активное повышение концентраций ЛФ и иммунокомплексов а2-МГ-IgG в крови на фоне достоверного повышения содержания ФНО-а, ИЛ-8, С3, С4, снижения концентрации IgA. При IgE-независимой форме наблюдается взаимосвязанное накопление а2-МГ и а1-АТ (r=0,6256, p=0,0001) в крови с менее выраженным повышением уровней ЛФ, уровни ФНО-а и ИЛ-8 повышаются только при тяжелой степени тяжести заболевания. Удержание IgM повышено, а IgG снижено вне зависимости от формы АтД.
3. Добавление иммунокорригирующего препарата в схему лечения IgE- ассоциированного атопического дерматита, приводит к достоверно выраженному снижению уровней острофазового ЛФ в крови и в 100% случаев улучшает клиническое течение заболевания.

Степень достоверности и внедрение результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования основывается на

результатах применения в исследованиях научно-методического подхода,

обеспечивающего представительность и достоверность данных, корректность

9

методик исследования, а также применением современных методов статистической обработки и анализа.

Результаты исследования и вытекающие из них практические рекомендации внедрены в лечебную практику ГУЗ "Прокопьевского кожно­венерологического диспансера" (г. Прокопьевск) и ООО Медицинский центр "Евромед" (г. Новокузнецк).

Апробация работы

Основные результаты работы доложены на V межрегиональной Научно-практической конференции «Современные методы диагностики, лечения кожных заболеваний и инфекций, передаваемых половым путем» (г. Казань, 2012г.); II Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых (г. Новокузнецк, 2012г.); Областной научно-практической конференции "Актуальные вопросы дерматологии и венерологии" (г. Новокузнецк, 2015г.). Апробация работы состоялась 13 октября 2015 года на заседании совета терапевтического факультета ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России.

Публикации

Печатных работ по данной теме в журналах, сборниках и материалах российских и международных конференций - 8, в том числе в журналах перечня ВАК - 4.

Личный вклад автора

Диссертантом проведен обзор научных литературных данных,

представленных в работах отечественных и зарубежных авторов, которые

отражают современные представления об этиопатогенезе атопического

дерматита и наиболее эффективных методиках его лечения. Автор принимал

непосредственное участие в организации и выполнении исследований по

всем разделам диссертации: отбору пациентов, клиническому обследованию

10

и назначению лечения больным, оценке клинической эффективности лечения, наблюдению пациентов в динамике. Самостоятельно проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, сформулированы основные выводы и представлены практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из: введения, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, списка сокращений и указателя использованной литературы, который включает 151 источник: 81 отечественных и 70 иностранных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 26 рисунками.

ВЫВОДЫ:

1. Коэффициент концентраций иммуномодуляторных белков (а2-МГ х а1-АТ х ЛФ) с высокой чувствительностью и специфичностью при обеих формах АтД, достоверно коррелирует с индексом SCOARD. Референсные значения коэффициента от 6 до 15 прогнозируют легкое течение заболевания, при 16 и более - средне-тяжелое течение заболевания. Выраженный клинический эффект и более длительная ремиссия наблюдается при снижение уровня коэффициента на 30% и более.
2. При IgE-ассоциированном АтД в стадии обострения значительно повышаются уровни ЛФ, ИЛ-8, ФНО-а уже при легкой степени тяжести, определяется достоверное повышение уровня C3 и С4 компонентов комплиментов. При IgE-независимом АтД активнее накапливаются а2-МГ и а1-АТ, уровни ИЛ-8, ФНО-а повышаются только при тяжелой степени заболевания. Содержание IgM повышено, IgA и IgG снижено вне зависимости от формы АтД. В стадии ремиссии уровень иммунорегулятрных белков остается выше, чем у здоровых доноров, особенно при IgE-независимой атопии.
3. При атопическом дерматите уровень ЛФ достоверно коррелируют с IL-8 (r=0,5011, p=0,0025) и с IgE (r=0,3080, p=0,0309), что позволяет рекомендовать его в качестве маркера для оценки активности патологического процесса и прогноза дальнейшего течения заболевания при IgE-ассоциированной форме АтД.
4. Применение иммунокорригирующего препарата в лечении IgE- ассоциированного АтД приводит к снижению уровня ЛФ, вплоть до полной нормализации показателя. Коэффициент SCOARD снижается на 66%, (при традиционной на 43%), количество рецидивов уменьшается в 1,5 раза, и они наблюдаются в более поздние сроки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение разработанного коэффициента из сывороточных концентраций иммуномодуляторных белков (а2-МГ х а1-АТ х ЛФ) с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью (91% и 81% соответственно) позволяет проводить оценку степени тяжести заболевания, эффективности лечения и прогнозировать течение атопического дерматита, основываясь не только на субъективной оценке клинических проявлений, но и на объективных данных клинико­лабораторных исследований и математических вычислений.
2. Учитывая достоверные коррелятивные взаимосвязи уровня лактоферрина с содержанием ИЛ-8 и IgE, рекомендуется применять его в качестве дополнительного диагностического критерия при атопическом дерматите для оценки степени тяжести и прогноза течения заболевания.
3. Рекомендуется активнее применять комплексное лечение IgE- зависимого АтД с назначением иммунокорригирующих препаратов, поскольку данный подход не только приводит к частому клиническому выздоровлению, но и к достоверному снижению уровней ЛФ, вплоть до физиологической нормы, что способствует более длительной ремиссии заболевания.

АтД - атопический дерматит

а1-АТ - альфа-1-антитрипсин

а2-МГ - альфа-2-макроглобулин

ИЛ - интерлейкины

ИФА - иммуноферментный анализ

ИФН-у - интерферон -гамма

ЛФ - лактоферрин

ФНО-а - фактор некроза опухолей

С3, 4 - компоненты комплемента

Ig (G,M,A,E) - иммуноглобулины класса G, M, A, Е

SCOARD - индекс: Scoring of atopic dermatitis

CD - cluster of differentiation

Th - Т-хелпер

АСТ - аспартат аминотрансфераза

АЛТ - аланин аминотрансфераза

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Краткое

издание /Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. - М.: ГЭОТАР - Медиа,

1. - С. 444-463.
2. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для

педиатров /Под общей ред. А.А. Баранова и Р.Ф. Хаитова. - М.: Союз педиатров России, 2008-2009. - 240 с.

1. Атопический дерматит: рекомендации для практикующих врачей.

Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту /Под ред. Р.М. Хаитова, А. А. Кубоновой. - М.: Фармарус- Принт, 2002. - 192 с.

1. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика: пособие для врачей. - М., 2004. - 104 с.
2. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. Рекомендации для врачей /Под ред. Ю.В. Сергеева. - М.: Медицина для всех, 2003. - 56с.
3. Атопический дерматит. Национальное руководство. Краткое пособие для дерматологов, педиаторов, семейных врачей /Под ред. Н.Г. Короткого. - М.: ЗАО "Рекламно-издательская группа МегаПро", 2014.­20 с.
4. Атопический дерматит у детей /Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, А.В. Таганов, А.В. Моисеенко. - Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2003.- 238с.
5. Балаболкин, И.И. Влияние генетических факторов на развитие атопического дерматита у детей /И.И. Балаболкин, Е.С. Тюменцева //Педиатрия. - 2009. - №2. - С. 125-129.
6. Бережная, Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы /Н.М. Бережная //Цитокины и воспаление. - 2007. - №2. - С. 26-34.
7. Бутов, Ю.С. Атопический дерматит: вопросы этиологии, патогенеза, методы диагностики, профилактики и лечения /Ю.С. Бутов, О.А. Подолич //Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10. - №4 (148). - С.176-180.
8. Быков, С.А. Иммунобиологичекие особенности атопического дерматита и возможности терапии /С.А. Быков, А.В. Молочков, В.В. Малиновская, О.П. Шевченко //Альманах клинической медицины. -
9. - №15. - С.144-150.
10. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение,

диагностика/ А.М. Вейн. - М.: МИА,1998. - 752 с.

1. Вельтищев, Ю.Е. Атопическая аллергия у детей /Ю.Е. Вельтищев, О.Б. Святкина //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1995. - №1. - С. 4-10.
2. Волкова, Е.Н. Атопический дерматит /Е.Н. Волкова //Лечащий врач - 2006. - №9. - С.22-29.
3. Геворкян, О.В. Иммунологические изменения при атопическом дерматите /О.В. Геворкян, Т.П. Оспельникова, Ф.И. Ершов// Российский аллергологический журнал. - 2010. - №6. - С.14-19.
4. Гладкий, А. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых: консенсус EAAC/AAAAI/PRACTALL /А. Гладкий //Здоровье Украины. - 2006. - №10. - С. 4-6.
5. Денисов, А.А. Закономерности иммунологической и структурной перестройки кожи при атопическом дерматите: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09 /Денисов Андрей Александрович. - Новосибирск, 2011.- 34 с.
6. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых: Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии. Американская академия аллергии, астмы и иммунологии, группа PRACTALL //Российский Аллергологический Журнал: приложение. - М., 2006. - 40 с.
7. Дифференцированная иммуносупрессивная терапия тимодепрессином больных атопическим дерматитом: медицинская технология /ФГУ "Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии росмедтехнологий": Екатеринбург, 2008.- 12с.
8. Дубровина, Л.Н. Атопический дерматит у подростков: факторы риска, триггерные факторы и спектр сенсибилизации /Л.Н. Дубровина, Л.Ф. Казначеева, Н. В. Геращенко, В. В. Масоерова //Вестник Новороссийского государственного университета. -2009. -№2.- С. 108­114.
9. Загрешенко, Д.С. Содержание цитокинов в экссудатах "кожного окна" и состав клеточного инфильтрата в биоптатах кожи больных атопическим дерматитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09 / Загрешенко Денис Сергеевич. - Новосибирск, 2010.- 23 с.
10. Зорина, В.Н. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии /В.Н. Зорина, Н.А. Зорин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2013. - № 3. - С. 111-117.
11. Зорина, В.Н. Роль альфа-2-макроглобулина в патогенезе ревматоидного артрита и системной красной волчанки/В .Н. Зорина, И.Г. Козлов, Р.М. Зорина и др. //Бюллетень сибирской медицины. - 2010. - № 5. - С. 39­

45.

1. Зорин, Н.А. Роль белков семейства макроглобулинов в механизмах инфицирования /Н.А. Зорин, В.Н. Зорина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2004. - № 3. - С. 105-112.
2. Казначеева, Л.Ф. Патогенетическое обоснование наружной терапии

атопического дерматита у детей: проблемы и решения / Л.Ф.

Казначеева, А.В. Молокова, К.С. Казначеев и др. //Российский

аллергологический журнал. - 2004. -№2. - С.95-98.

1. Казначеева, Л.Ф., Молокова А.В., Казначеев К.С. Профилактика

вторичного инфицирования кожи у детей с атопическим дерматитом:

112

рациональная терапия и уход /Л.Ф. Казначеева, А.В. Молокова, К.С. Казначеев //Российский аллергологический журнал. - 2005. -№3. - С.82- 86.

1. Караулов, А.В. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи /А.В. Караулов, С.А. Быков, А.С. Быков. - М.: Издательство БИНОМ, 2012. - 328 с.
2. Клинические рекомендации по ведению больных атопическим

дерматитом. Российское общество дерматовенерологов /Под ред. А. А. Кубановой. - М.: ДЭКС-ПРЕСС, 2010. - 40 с.

1. Козлов, Л.В. Исследование функциональной активности компонентов и факторов системы комплемента человека /Л.В. Козлов //Вопросы медицинской химии. - 2002. - Т. 48. - №6. - С. 624-631.
2. Короткий, Н.Г. Динамика содержания цитокинов на фоне

иммуносупрессивной терапии тяжелых форм атопического дерматита у детей и подростков/ Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, В.Н. Короткий, Н.С. Сметанина //Педиатрия. - 2014. - Том 93. - №3. - С.25-33.

1. Короткий, Н.Г. Современные аспекты патогенеза и лечения

атопического дерматита у детей /Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов //Лечащий врач. - 2007. - №5. - С.56-60.

1. Кохан, М.М. Эффективность сочетанного применения наружных

средств и увлажнения кожи у больных атопическим дерматитом /М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест, Г.М. Новиков //Вестник дерматологии и венерологии. - 2007. - №4. - С.55-60.

1. Кочергин, Н.Г. Атопический дерматит, чувствительные участки кожи и выбор наружной терапии /Н.Г. Кочергин //Вестник дерматологии и венерологии. - 2009. - №4. - С.80-85.
2. Кочергин, Н.Г. Атопический дерматит: современные аспекты

патогенеза и терапии /Н.Г. Кочергин //Русский медицинский журнал. -

1. - Том 12. - №18 (218). - С. 1076- 1080.
2. Кубанова, А. А. Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита /А.А. Кубанова, Д.В. Прошутинская, Л.В. Текучева //Вестник дерматологии и венерологии. - 2012. - №1. - С. 20­

26.

1. Кунгуров, Н.В. Оптимизация наружной терапии больных атопическим дерматитом детей и подростков /Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест и др. //Уральский медицинский журнал. - 2004. - №3(4). - С.30-34.
2. Кунгуров, Н.В. Иммунопатогенез атопического дерматита как основа для системной и топической терапии /Н.В. Кунгуров, Ю.В. Кениксфест, М.М. Кохан и др. //Лечащий врач. - 2013. - №11. - С. 2-8.
3. Кунгуров, Н.В. "Проактивная" наружная терапия больных атопическим дерматитом детей и взрослых - новый, эффективный тактический подход /Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест и др. //Вестник дерматологии и венерологии. - 2012. - №3. - С. 115-119.
4. Курченко, А. И. Сравнительная характеристика

иммуногистохимической картины очагов поражений кожи у больных IgE-зависимой и IgE-независимой формами атопического дерматита /А.И. Курченко // Украшский медичний часопис. - 2006. - №1(51). - С. 114-117.

1. Логунов, О.В. Прогнозирование иммуно-воспалительного процесса при осложненном течении атопического дерматита у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 /Логунов Олег Владимирович. - Астрахань,
2. - 25 с.
3. Лысенко, О.В. Использование 0,1% мази такролимус в терапии больных атопическим дерматитом, резистентным к другим видам лечения / О.В. Лысенко, В.А. Игликов, Е.А. Загоскина, Ю.С. Подивилова // Клиническая дерматология и венерология. - 2014. -№3. - С. 34-39.
4. Лютина, Е.И. К вопросу об эпидемиологии аллергических заболеваний / Е.И. Лютина, Ф.К. Манеров // Аллергология. - 2004. - № 4. - С. 55-57.
5. Максимова, Ю.В. Мутации в гене филаггрина и атопический дерматит/ Ю.В. Максимова, Е.В. Свечникова, В.Н. Максимов, С.Г. Лыкова // Клиническая дерматология и венерология. - 2014. - №3. - С.58-62.
6. Матушевская, Е.В. Анализ аллергенспецифических IgE у больных атопическим дерматитом в Москве /Е.В. Матушевская, П.Г. Богуш, Е.В. Свирщевская //Вестник дерматологии и венерологии. - 2003. - №2.- С.4-8.
7. Мацук, О.Н. Профиль сывороточных иммуноглобулинов и состояние органов ЖКТ у детей с атопическим дерматитом /Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2006. - Т. 5. - С. 1-8.
8. Мачарадзе, Д.Ш. Атопический дерматит у детей /Д.Ш. Мачарадзе. - М.: Гэотар - Медиа, 2007. - 384 с.
9. Назаров, П.Г. Атопический дерматит: иммунологические аспекты /П.Г. Назаров, А.И. Горланов, И.Р. Милявская //Аллергология. - 1998.- №4. - С. 13-14.
10. Наружная терапия и уход за кожей при атопическом дерматите у детей: практическое руководство для врачей /Под ред. Л.Ф. Казначеевой. - Новосибирск, 2003. - 24 с.
11. Нестеров, А.С. Показатели гуморального иммунитета у больных аллегодерматозами /А.С. Нестеров //Казанский медицинский журнал. -
12. - №5(89). - С. 140-142.
13. Огородова, Л.М. Атопический дерматит у детей: зона клинического контроля /Л.М. Огородова, И.А. Деева //Вопросы современной педиатрии. - 2007. - №6. - С. 64-69.
14. Орлова, О.В. Тимодепрессин - новый оригинальный высокоэффективный препарат для лечения атопического дерматита /О.В. Орлова // Поликлиника. - 2012. - №6. - С. 126-127.
15. Парахонский, А.П. Особенности местного иммунитета и цитокинового спектра крови при атопическом дерматите /А.П. Парахонский, С.С. Цыганок //Фундаментальные исследования. - 2008. - №11. - С. 58-59.
16. Подкатова, Е.Г. Клинико-иммунологический статус при атопическом дерматите /Е.Г. Подкатова // Вестник Российского государственного медицинского университета. -2006. - №2. - С. 51.
17. Потекаев, Н.Н. Качество жизни больных атопическим дерматитом и приверженность к наружной терапии /Н.Н. Потекаев, Н.Г. Кочергин, Е.А. Черникова //Клиническая дерматология и венерология. - 2011. - №1. - С. 45-48.
18. Потоцкий, И.И. Нейродермит /И.И. Потоцкий, В. А. Гребенников, В.Г. Коляденко. - Краснодар: «Изд-во «Здоровье», 1986. - 136 с.
19. Ревякина, В.А. Место современных средств ухода за кожей в комплексной терапии атопического дерматита у детей /В. А. Ревякина // Consilium Medicum, педиатрия. -2010. - №1. - С. 67-72.
20. Репецкая, М. Н. Лечение атопического дерматита у детей с учетом микробиоценоза кожи /М. Н. Репецкая, Е.В. Шайдуллина, К.С. Богатырева // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 2. - С. 350­354.
21. Романенко И.М. Лечение кожных и венерических болезней: руководство для врачей /И.М. Романенко, В.В. Кулага, С. Л. Афонин. - М.: МИА, 2006. - Т.2. - С.316-326.
22. Свиршевская, Е.В. Продукция IgG и цитокинов у больных атопическим дерматитом /Е.В. Свиршевская, М. А. Шевченко, Л.Г. Алексеева и др. // Вестник дерматологии и венерологии. - 2005. -№1. - С. 40-45.
23. Сергеев, Ю.В. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза /Ю.В. Сергеев, Д.К. Новиков, А.В. Караулов, А.Ю. Сергеев //Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2001. - № 3. - С. 61-73.
24. Сергеев, Ю.В. Атопический дерматит /Ю.В. Сергеев, Ю.П. Резников // Вестник верматологии и венерологии. - 1990. - № 2. - С. 5-11.
25. Скрипкин, Ю.К. Активированный пиритион цинка ("Скин-кап"). Механизмы действия. Клиническое применение /Ю.К. Скрипкин, Ф.И. Петровский, Е.С. Феденко и др. //Российский аллергологический журнал. - 2007. -№3. - С.70-75.
26. Смирнова Г.И. Современная концепция лечения атопического дерматита у детей /Г. И. Смирнова. - М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2006. - 132 с.
27. Смирнова, Г.И. Современные подходы к лечению и реа­билитации атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией /Г.И. Смирнова //Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2004. - №1. - С. 34-39.
28. Смирнова, Г.И. Современные подходы кдиагностике илечению осложненных форм атопического дерматита удетей /Г.И. Смирнова // Клиническая дерматология и венерология. - 2008. - № 5. - С. 101-108.
29. Смолкин, Ю.С. Механизмы развития атопического дерматита у детей (обзор литературы) /Ю.С. Смолкин, А.А. Чебуркин, В.А. Ревякина //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2000. - №3. - С. 25­

29.

1. Снарская, Е.С. Препараты с комплексом TLR2-Regul в патогенетической терапии атопического дерматита /Е.С. Снарская //Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2012. - №4. - С. 46-48.
2. Современные технологии реабилитации детей с аллергодерматозами: практическое руководство для врачей /Л.Ф. Казначеевой, М.Ю. Денисов, А.В. Молокова и др. - Новосибирск: Новосиб. гос. мед. академия, 2000. - 196 с.
3. Суворова К.Н. Атопический дерматит / К.Н. Суворова, А.А. Антоньев, С.И. Довжанский, М.Ф. Писаренко. - Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. - 1989. - 168 с.
4. Тюрин, А.Ю. Роль факторов патогенности золотистых стафилококков в развитии атопического дерматита /А.Ю. Тюрин, Д.А. Долбин //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2008. - №4. - С.105-110.
5. Феденко, Е. С. Факторы риска развития атопического дерматита /Е. С. Феденко //Лечащий врач.- 2002.- №4.- С. 20-24.
6. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных

атопическим дерматитом [Электронный ресурс] / В.В. Чикин, Л.Ф. Знаменская, К.Н. Монахов и др.; Российское общество

дерматовенерологов и косметологов. - Москва, 2013. - 40 с.

1. Федоров, С.М. Атопический дерматит /С.М. Федоров, М.Н. Шеклакова, И.Я. Пинсон //Русский медицинский журнал. - 2001. - Т. 9. - №3,4. - С.153-156.
2. Флуер, Ф.С. Влияние энтеротоксинов Staphylococcus aureus и

epidermidis на течение атопического дерматита у детей /Ф.С. Флуер, А.В. Кудрявцева, В.Я Прохоров и др. //Педиатрия. -2009. - №2. - С. 43­

48.

1. Хаертдинова, Л. А. Медико-социальные аспекты атопического

дерматита у детей, осложненного вторичной инфекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33; 14.00.11 /Хаертдинова Ляйсан Анасовна.- Казань, 2006.- 21 с.

1. Цораева, З.А. Нарушения местного и системного иммунитета при

атопическом дерматите у детей и совершенствование тактики его лечения: автореф. дис. . канд. мед. наук: 14.00.09 /Цораева Зарина Агубечировна. - М., 2007.- 26 с.

1. Цораева, З.А. Характер нарушений гуморального звена местного

иммунитета кожи и цитокинового профиля крови при атопическом

118

дерматите у детей /З.А. Цораева //Вестник новых медицинских технологий. - 2007. - Т. 14. - №4. - С. 184-186.

1. Шестакова, Н.А. Иммунологические особенности аллергической и

неаллергической формы атопического дерматита /Н.А. Шестакова, В.И. Борисов, Н.В. Пронкина и др. // Медицинская иммунология. - 2009. - Т.11. - №6. - С. 531-540.

1. Эрнандес, Е.И. Липидный барьер кожи и косметические средства /Ъ.И. Эрнандес, А. А. Марголина, А.О. Петрухина. - М.: Фирма КЛАВЕЛЬ,
2. - 400 с.
3. Юнусов, М.А. Атопический дерматит у больной с первичным дефицитом a1- протеиназного ингибитора /М. А. Юнусов, Л. Л. Кириченко, А.П. Шарандак, И.С. Дулькин //Вестник дерматологии и венерологии. - 2006. - №2. - С. 49-50.
4. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. - М.: Гэотар- Медиа, 2010. - 752 с.
5. Akdis, C.A. Diagnostics and treatment of atopic dermatitis in children and adults: Consensus EAACI/AAAAI/PRACTALL/ C.A. Akdis, M. Akdis, T. Bieber et al. // J. Allergy Clin. Immunology. - 2006.- Vol.61. - Р. 969-987.
6. Akdis, C.A. Diagnostics and treatment of atopic dermatitis in children and adults: EAACI/AAAAI/PRACTALL /C.A. Akdis, M. Akdis, T. Bieber et al. //Consensus Report: Ibid., 2006. - Vol.118. - P. 152-169.
7. Akdis, C. A. Histamine receptors are hot in immunopharmacology /C.A. Akdis, F.E. Simons // Eur. J. Pharmacol. - 2006. - Vol. 533. - P. 69-76.
8. Arandjelovic, S. Limited mutations in full-length tetrameric human alpha -2- macroglobulin abrogate binding of platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor-beta1 /S. Arandjelovic, C.L. Van Sant, S.L. Gonias // J. Biol. Chem. - 2006. - Vol.281, N 25. - P. 17061-17068.
9. Atherton, D. Topical corticoster in atopic dermatitis /D. Atherton //BMJ. - 2003. -Vol. 327. - P. 942-943.
10. Attah-Johnson, F.J. Co-morbidity between dermatologic diseases and psychiatric disorders in Papua New Guinea /F.J. Attah-Johnson, H. Mstaghimi // Int. J. Dermatol. - 1995. - Vol. 34, N 4. - P. 244-248.
11. Baker, E.N. Molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin /E.N. Baker, H.M. Baker //Cell. Mol. Life Sci. - 2005. - Vol. 62. - P. 2531-2539.
12. Bardana, E.J. Immunoglobulin E (IgE) and non-IgE reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) /E.J. Bardana //J. Allergy. - 2004. -Vol. 59, N 78. - P. 25-29.
13. Belkowski, S.M. Cleaved secretory leucocyte protease inhibitor as a biomarker of chymase activity in allergic airway disease /S.M. Belkowski, J.D. Boot, M.A. Mascelli et al. //Clin Exp Allergy.- 2009. - Vol. 39, N 8. - P. 1179-1186.
14. Bellinghausen, I. The Role of interleukin 10 in the regulation of allergic immune responses / I. Bellinghausen, J. Knop, J. Saloga // International Archives of Allergy and Immunology. - 2001. - Vol. 126, N 2. - Р. 97-101.
15. Berlutti, F. Antiviral properties of lactoferrin - a natural immunity molecule /F. Berlutti, F. Fantanella, T. Natalizi et al. // Molecules. - 2011. Vol. 16, N8. - P. 6992-7018.
16. Bernard, L.A. Topical immunomodulators for atopic dermatitis /L.A. Bernard, L.F. Eichenfield // Curr. Opi. Pediatr. - 2002. - V. 14. - P. 414-418.
17. Birkenmeier, G. Targetting the proteinase inhibitor and immune modulatory function of human alpha-2-macroglobulin /G. Birkenmeier // Modern. Asp. Immunobiol. - 2001. - Vol. 3. - P. 32-36.
18. Boguniewicz, M. Atopic dermatitis: a disease or altered skin barrier and immune dysregylation /M. Boguniewicz, D.Y. Leung// Immunol.Rev. -
19. - Vol. 242. - P. 233-246.
20. Bos, J.D. The skin immune system: progress in cutaneous biology /J.D. Bos, M. Kapsenberg // Immunol. Today. - 1993. - Vol. 14. - P. 34-37.
21. Bowers, E.V. Antigen delivery by alpha (2)-macroglobulin enhances the cytotoxic T-lymphocyte response /E.V. Bowers, J.J. Horvath, J.E. Bond et. al // J. Leukoc. Biol. - 2009. - Vol. 86, N 5. - P. 1259-1268.
22. Casale, T.B. Induction of human cutaneous mast cell degranulation by opiates and endogenous opoioid peptides: Evidence for opiate and nonopiate receptor participation /T.B. Casale, S. Bowman, M. Kaliner //J. All. Clin. Immunol. - 1984. - Vol.73, N6. - P. 775-781.
23. Choi, G.S. Serum lactoferrin level as a serologic biomarker for allergic

rhinitis /G.S. Choi, S.Y. Shin, J.H. Kim et al. //Clin Exp Allergy. - 2010. -

Vol. 40, N3. - P. 403-410.

1. Daniel, C. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th)1/ Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile /C. Daniel, N.A. Sartory, N. Zahn, H.H. Radeke, J.M. Stein //J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2008. - Vol. 324. - P.23-33.
2. De Serres, F. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease /F. De Serres, I. Blanco //J. Intern. Med. - 2014. - Vol. 276, N 4. - P. 311-335.
3. Dinning, A.J. Pyrithione biocide interactions with bacterial phospholipid

head groups /A.J. Dinning, I.S.I. AL-Adham, P. Austin P. et al // Journal of Applied Microbiology. - 1998. - Vol.85, N1. - P. 132-140.

1. Dinning, A.J. Pyrithione biocide as inhibitors of bacterial ATP synthesis /A.J. Dinning, I.S.I. AL-Adham, I.M. Eastwood et al. //Journal of Applied Microbiology. - 1998. - Vol. 85. - P. 141-146.
2. Dupont, C. Aliments et dermatite atopique / C. Dupont, D. De Boissieu // Revue fran**5**aise d'allergologie et d'immunologie clinique. - 2005. - Vol. 45, N 2. - P. 114-126.
3. Eden, E. Asthma, and COPD in alpha-1 antitrypsin deficiency. Evidence for the Dutch hypothesis /E. Eden //COPD. - 2010. - Vol.7, N55 - P. 366-374.
4. Eichenfield, L.F. Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update /L.F. Eichenfield, C.N. Ellis, A.J. Mancini et al. //Semin Cutan Med Surg. -
5. - Vol. 31. - P. 3-5.
6. Ellis, C. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies /C. Ellis // Br. J. Dermatol. - 2003. - V. 1486, N63. - P. 3-10.
7. Fradelizi, D. Cytokines : mediateurs de la reponse immunitaire, de la reaction inflammatoire et de l'hematopoiese / D. Fradelizi //Hematologie. - 2002. - Vol. 35, N 3. - P. 68-73.
8. Foreman, R.C. Role of the eosinophil in protein oxidation in asthma: possible effects on proteinase/antiproteinase balance /R.C. Foreman, P.F. Mercer, С. Kroegel, J. A. Warner //Int Arch Allergy Immunol. - 1999. - Vol. 118, N2-4. - P.183-186.
9. Gleich, G.J. Mechanism of eosinophil-related inflammation /G.J. Gleich //J. of Allerg. Clin. Immunol. - 2000. - V.4. - P. 651-663.
10. Gonzalez-Gronow, M. GRP78: a multifunctional receptor on the cell surface /M. Gonzalez-Gronow, M,A. Selim, J. Papalas, S.V. Pizzo //Antioxid Redox Signal. - 2009. - Vol.11, N 9. - P. 2299-2306.
11. Griffin, M.D. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation /M.D. Griffin, N. Ving, R. Kumar //Annu Rev Nutr.- 2003. - Vol. 23. - P. 117-145.
12. Gronneberg, R. Effects of salmeterol and terbutaline on IgE-mediated dermal reactions and inflammatory events in skin chambers in atopic patients /R. Gronneberg, M. Van Hage-Hamsten, G. Hallden et al. //J. Allergy. - 1996. - Vol.51, N 9. - P. 640-646.
13. Hashiro, M. Anxiety, depression and psychomatic symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity /M. Hashiro, M. Okumura //J. Derm. Science. - 1997. - Vol. 14, N 1. - P. 63-67
14. Hizawa, N. Role of interleukin-17F in chronic inflammatory and allergic lung disease / N. Hizawa, M. Kawaguchi, S.K. Huang et al. //Clin. Exp. Allergy. - 2006. - N 36. - P. 1109-1114.
15. Hoeger, H. Противовоспалительная терапия атопической экземы у детей - традиционные стратегии и новые терапевтические возможности / H. Hoeger, H.Ott // Аллергология. - 2004. -№2. - С. 39-47.
16. Hogendorf, A. Is there any association between secretory IgA and lactoferrin concentration in mature human milk and food allergy in breastfed children /A. Hogendorf, A. Stanczyk-Przyluska, K. Sieniwicz-Luzenczyk et al. //Wieku Rozwoj. - 2013. - Vol.17, N 1. - P. 47-52.
17. Huson, L.E. Modulation of the immunogenicity of the Trypanosoma congolense cysteine protease, congopain, through complexation with alpha (2)- macroglobulin /L.E. Huson, E. Authie, A.F. Boulange et al. // Vet. Res.

* 2009. - Vol.40, N 6. - P. 52.

1. Jordan, H.F. Aetiopathogenesis of atopic dermatitis /H.F. Jordan, G. Todd, W. Sinclair, R.J. Green //S. Afr. Med. J. - 2014. - Vol.104, N 10. - P.706- 709.
2. Kantyka, T. Prokaryote-derived protein inhibitors of peptidases: A sketchy occurrence and mostly unknown function /T. Kantyka, N.D. Rawlings, J. Potempa // Biochimie. - 2010. - Vol. 92, N 11. - P. 1644-1656.
3. Kapp, A. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug / A. Kapp, K. Papp, A. Bingham et al. //J. Allergy Clin. Immunol. - 2002. - Vol. 110, N2. - P. 277­284.
4. Kleyton de Carvalho Mesquita. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies / Kleyton de Carvalho Mesquita, Ana Carolina de Souza Marhado Igreja, Izelda Maria Carvalho Costa. //An. Bras. Dermatol. - 2013.

* Vol. 88, N 6. - P. 945-953.

1. Legrand, D. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses /D. Legrand, E. Elass, M. Carpenter, J. Mazurer //Cell. Mol. Life Sci. - 2005. - Vol.62. - P. 2549-2559.
2. Lerner, L. STAT3-dependent enhanceosome assembly and disassembly: synergy with GR for full transcriptional increase of the alpha-2- macroglobulin gene /L. Lerner, M.A. Henriksen, X. Zhang, J.E. Darnell // Genes Dev. - 2003. - Vol. 17, N20. - P. 2564-2577.
3. Maintz, L. Modifications of the innate immune system in atopic dermatitis /L. Maintz, N. Novak //J. Innate Immun. - 2011. Vol. 3. - P. 131-141.
4. Marr, S. CD91 up-regulates upon immune stimulation in Xenopus adult but not larval peritoneal leukocytes /S. Marr, A. Goyos, J. Gantress et al. //Immunogenetics. - 2005. - Vol. 56, N 10. - P. 735-742.
5. Mirza, S. Serine protease PrtA from Streptococcus pneumoniae plays a role in the killing of S. pneumoniae by apolactoferrin /S. Mirza, L. Wilson, W.H.Jr. Benjamin et al. //Infect. Immun. - 2011. - Vol. 79, N 6. - P. 2440­2450.
6. Nelson, H.S. The atopic diseases /H.S. Nelson //Ann Alleg. - 1985. - Vol.55. - P. 441-447.
7. Novak, N., Иммунные механизмы, ведущие к развитию атопического дерматита /N. Novak, Th. Bieber, D.Y.M. Leung //Allergy Clin. Immunol. Sapl.- 2003. - V. 112,N 6. - P. 18-29.
8. Puddu, P. Bovine lactoferrin counteracts Toll-like receptor mediated activation signals in antigen presenting cells /P. Puddu, D. Latorre, M. Carollo et al. //PLoS One. - 2011. Vol.6 (7): e22504.
9. Queille-Roussel, C. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study /C. Queille-Roussel, C. Paul, L.Duteil et al. //Br. J. Dematol. - 2001. - Vol. 144. - P. 507-513.
10. Quinones, Q.J. GRP78: a chaperone with diverse roles beyond the endoplasmic reticulum /Q.J. Quinones, G.G. de Ridder, S.V. Pizzo //Histol. Histopathol. - 2008/ - Vol. 23, N11. - P. 1409-1416.
11. Rahman, S. The pathology and immunology of atopic dermatitis /S. Rahman, M. Collins, C.M. Williams //Inflamm. Allergy Drug Targets. - 2011. - Vol. 10, N6. - P. 486-496.
12. Reinhols, M. Vitamin D and innate immunity of the skin /M. Reinhols, J. Schanber // Dtsch. Med. Wochenschr. - 2012. - Vol. 137. - P. 2385-2389.
13. Robinson, D.S. Regulation: the art of control? Regulatory T-cells and asthma and allergy /D.S. Robinson //Thorax. - 2004. - Vol. 59. - P. 640-643.
14. Sandilands, A. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema /A. Sandilands, A. Terron-Kwiatkowski, P.R. Hull et al. //Nat. Genet. - 2007. - Vol. 39, N5. - Р. 650-654.
15. Salib, R.J. Nasal lavage fluid concentrations of eotaxin-1 (CCL11) in naturally occurring allergic rhinitis: relationship to disease activity, nasal luminal eosinophil influx, and plasma protein exudation /R.J. Salib, L.C. Lau, P.H. Howarth //Clin. Exp. Allergy. - 2005. - Vol. 35, N8. - P. 995­1002.
16. Scharfstein, J. Parasite cysteine proteinase interactions with alpha-2- macroglobulinor kininogens: differential pathways modulating inflammation and innate immunity in infection by pathogenic trypanosomatids /J. Scharfstein //Immunobiology. - 2006. - Vol. 211, N1-2. - P. 117-125.
17. Schwitzguebel, A.J. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis /A.J. Schwitzguebel, P. Jandus, J.S. Lacroix et al. //J. Allergy Clin. Immunol. - 2015. - Vol. 8. - P. 1-9.
18. Sehgal, V.N. Atopic dermatitis: current options and treatment plan/ V.N. Sehgal, G. Srivastava, S. Dogra //Skinmed. - 2010. - Vol.8, N6. - P. 335­344.
19. Shimazaki, K. A preliminary approach to creating an overview of lactoferrin multi-functionality utilizing a text mining method /K. Shimazaki, T. Kushida //Biometals. - 2010. - Vol. 23, N3. - P. 453-463.
20. Simpson, E.L. Atopic dermatitis /E.L. Simpson, J.M. Hanifin //J. American Acad. of Dermatol. - 2005. -Vol. 5. - P. 115-128.
21. Singh, K. IgA deficiency and autoimmunity /K. Singh, C. Chang, M.E. Gershwin //Autoimmun. Rev. - 2014. - Vol. 13, N2. - P. 163-177.
22. Srivastava P. Roles of heat-shock proteinsin innate and adaptive immunity/ P. Srivastana //Nature Rev. Immunol. - 2002. - Vol. 2, N3. - P. 185-194.
23. Spergel, J.M. Atopic dermatitis and the atopic march /J.M. Spergel, A.S. Paller //J.Allergy Clin.Immunol. - 2003. - Vol. 112, №6. - P. 118-127.
24. Thestrup-Pedersen, K. Treatment principies of atopic dermatitis /K. Thestrup-Pedersen //J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. - 2002. - Vol. 16. - P. 1-9.
25. Trautmann, A. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis /A. Trautmann, M. Akdis, F. Altznauer et al. //J. Clin. Invest. - 2000. - Vol. 106, N1. - P. 25-35.
26. Valenti, P. Lactoferrin: an important host defence against microbal and viral attack /P. Valenti, G. Antonini //Cell. Mol. Life Sci. - 2005. - Vol. 62. - P. 2576-2587.
27. Wallengren, J. Effects of substance P, neurokinin A and calcitonin gene- related peptide in human skin and their involvment in sensory nerve- mediator responses /J. Wallengren, R. Hakanson //Eur. J. Pharmacol. - 1987. -Vol. 143. - P. 267-273.
28. White, A. Psychological profile of the atopic eczema patient /A. White, D.J. Home, G.A. Varigos //Austral. J. Dermatol. - 1990. - Vol. 31. - P. 13-16.
29. Zweiman, B. Cytokine levels and inflammatory responses in developing late-phase allergic reactions in the skin /B. Zweiman, A.P. Kaplan, L. Tong, A.R. Moskovitz //J. Allergy Clin. Immunol. - 1997 Vol. 100, N1. - P. 104­

109.