

ПЕРСПЕКТИВА ИНТЕГРАТИВНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ФАРМАКОЛОГИИ НА ПРИМЕРЕ ИММУНОФАРМАКОЛОГИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

К.С.Хруцкий, В.Ю.Староверова

PERSPECTIVE OF INTEGRATIVE (PHYSIOLOGICAL) STUDIES IN PHARMACOLOGY ON THE EXAMPLE OF IMMUNOPHARMACOLOGY OF ATOPIC DERMATITIS

K.S.Khroutski, V.Yu.Staroverova

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Konstantin.Khrutsky@novsu.ru

Проблема atopического дерматита приобретает все большее значение в современной медицине. В работе изучаются вопросы обнаружения новых фармакологических подходов к терапии atopического дерматита как формы тяжелого заболевания с хроническим течением и нередко высокой резистентностью к проводимому лечению. Первостепенной задачей авторы выделяют современное изучение интегративного взаимодействия системных регуляторов гомеостаза: иммунной, нервной и эндокринной систем — их иммунонейроэндокринной целостной регуляции функций для поддержания динамического гомеостаза организма. Подобное рассмотрение соотносится с вопросами современной фармакотерапии atopического дерматита и реализуется в конечной цели обнаружения перспективных этиотропных подходов к лечению данного заболевания.

Ключевые слова: интегративный подход, иммунофармакология, лечение atopического дерматита, физиологический иммунитет и аутоантитела, иммунонейроэндокринная целостная регуляция гомеостаза, иммунитет

Для цитирования: Хруцкий К.С., Староверова В.Ю. Перспектива интегративных физиологических исследований в фармакологии на примере иммунофармакологии atopического дерматита // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.94-98. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).94-98](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).94-98)

In the search for new pharmacological approaches to the therapy of atopical dermatitis (AtD), the authors emphasize the primary task of the present-day research activities. It is vital to study the integrative interaction of systemic homeostasis regulators such as immune, nervous and endocrine systems and how they maintain the homeostasis of the organism with the help of immunoneuroendocrine integral regulation of functions. Such consideration correlates with the issues of modern pharmacotherapy of AtD, which goal is to open promising approaches to the treatment of this disease.

Keywords: integrative approach, immunopharmacology, treatment of atopical dermatitis, physiological immunity and autoantibodies, immunoneuroendocrine integral homeostasis regulation, immunculus

For citation: Khroutski K.S., Staroverova V.Yu. Perspective of integrative (physiological) studies in pharmacology on the example of immunopharmacology of atopical dermatitis // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.94-98. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).94-98](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).94-98)

Введение

Атопический дерматит (АтДт) — хроническое мультифакторное и полиэтиологическое, генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Проблема atopического дерматита приобретает все большее значение в современной медицине. В структуре аллергических болезней у детей АтДт занимает одно из ведущих мест по своей распространенности.

Аллергическая природа АтДт реализуется через конкретные иммунопатологические механизмы, возникновение которых, в свою очередь, связано с нарушениями динамического гомеостаза организма человека, его органов и систем. В истории иммунологии состоялись две принципиально различные теории иммунитета: фагоцитарная, которую сформулировал в 1887 г. И.И.Мечников; и гуморальная, которую выдвинул в 1901 г. П.Эрлих. Длительное время эти две

концепции противопоставлялись друг другу. Дальнейшее развитие иммунологии показало, что гуморальные и клеточные реакции иммунитета осуществляются в тесном взаимодействии. Однако только во второй половине XX в. пришло понимание интегративной сущности иммунной системы (ИммС) — в триединстве с физиологической регуляторной активностью двух других систем целостной регуляции динамического гомеостаза и онтогенетического благополучия организма: нервной системы (НС) и эндокринной системы (ЭС). В 1968 г. французский иммунолог русского происхождения П.Н.Грабар опроверг укоренившееся в иммунологии представление, что «антигенными качествами могут обладать лишь субстанции чужеродного (экзогенного) происхождения» [1]. Он указал на «многочисленные данные о существовании аутоантител» и представил свою гипотезу, утверждающую, что «антитела, которые могут появиться против экзогенных веществ, являются лишь частным случаем более общего физиологического механизма синтеза глобулинов, которые <...> приня-

то называть аутоантителами»; и что «нельзя полностью исключать <...> патогенную роль некоторых аутоантител, если они могут вызывать цитотоксические явления» [1].

В наше время в российской и мировой науке уже сложилось концептуальное понимание существования «триединой» регуляторной «метасистемы» (см., напр., [2]); где существенными элементами в целостной организации утверждаются нейроэндокринный и иммунный контуры регуляции; при этом различные механизмы регуляции (нервный, эндокринный, иммунный) имеют целостные основания и оказывают взаимное регулирующее влияние, обеспечивающее эффективное поддержание динамического гомеостаза организма и нормальное функционирование его систем и органов с подавлением и/или недопущением возникновения этиотропного агента для определенного заболевания. Одновременно значительный прогресс наблюдается и со стороны традиционных (в терапии АтДт) методов и средств профилактического, симптоматического и патогенетического воздействия на патогенные механизмы данного (уже развившего, хронического) заболевания. Этиотропный и все другие существующие фармакотерапевтические подходы требуют своего дальнейшего и сбалансированного развития. В данном исследовании авторы в первую очередь нацеливаются на изыскание перспектив обнаружения этиотропных средств в терапии АтДт.

Основные положения

Этиопатогенетические основания к формированию хронического патологического течения АтДт характеризует индивидуальный комплекс генетических и приобретенных дефектов. Существенно, что патологический процесс распространяется на все составляющие защитного барьера кожи, что приводит к нарушению гидрофильности кожи и снижению синтеза липидов наряду с ингибцией выработки антимикробных пептидов кератиноцитами; более того — к формированию неадекватного иммунного ответа на аллергены и патогены с активацией Th2-лимфоцитов и повышением продукции иммуноглобулина (Ig) класса E [3].

Подобные изменения отражают нарушение исходного (здорового) состояния микробиома кожи — естественного, стройного и эффективного взаимодействия между микробиотой и резидентными клетками, включая кератиноциты, дендритные клетки (клетки Лангерганса) и CD4+ Т-клетки, что в целом и обеспечивает надежное поддержание дермогемостаза. В результате при АтДт в коже пациентов обнаруживается значительно большее количество антигенпрезентирующих дендритных клеток (в отличие от нормальных показателей), что отражает течение иммунновоспалительного процесса [3]. В клинических рекомендациях «Атопический дерматит» [4] дополнительно к отмеченным выше ведущим звеньям патогенеза АтДт указывается на значение «переключения с Th2- на Th1-иммунный ответ», особенно для процессов хронизации заболевания; и «участия сигнальной системы JAK/STAT, в том числе Янус-киназы 1 (JAK-

1)»; а также значения «ключевых цитокинов, вовлеченных в патофизиологические механизмы атопического дерматита», наравне с аллергизацией к «энтеротоксинам золотистого стафилококка» или к клещам домашней пыли и плесневым грибам и др. [4].

1. Современные достижения патогенетической фармакотерапии АтДт

Примером выдающихся современных достижений в плане создания фармакологических средств для эффективной противовоспалительной терапии обострений АтДт выступают препараты топических глюкокортикостероидов (ТГКС) и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК), например Такролимус. В целом фармакодинамические механизмы действия Такролимуса отражают собой глубокий уровень проникновения современного научного фармакологического знания в существо патологических процессов при АтДт: «Такролимус связывается с цитозольным белком (FKBP12), отвечающим за внутриклеточную кумуляцию препарата. Комплекс FKBP12-такролимус, специфически и конкурентно взаимодействуя с кальциневрином, ингибирует его, что приводит к кальцийзависимому ингибированию Т-клеточных сигнальных путей трансдукции и предотвращению транскрипции дискретной группы лимфокиновых генов. Подавляет формирование цитотоксических лимфоцитов, которые в основном отвечают за отторжение трансплантата, снижает активацию Т-клеток, зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток, а также формирование лимфокинов (таких как интерлейкины-2 и 3 и гамма-интерферон), экспрессию рецептора интерлейкина-2» [5].

В свою очередь, успешное применение глюкокортикостероидов как патогенетического фармакологического средства осуществляется на протяжении уже более 50 лет. Тем не менее, постоянно идет разработка и внедрение новых более эффективных топических глюкокортикостероидов (ТГКС) с совершенствованием их фармакодинамических эффектов и реализацией более результативных клинических методов применения ТГКС, неуклонно приближаясь к созданию «идеального глюкокортикоида» [6].

Сохраняется актуальным для патогенетической терапии, значение и других фармакологических патогенетических подходов, направленных в первую очередь на сохранение (восстановление) естественного нормального микробиома кожи ребенка. Напротив, дисбиоз вызывает нарушения гомеостаза кожи и обуславливает развитие патологического процесса, причем не только из-за воздействия доминирующего патогена, но также из-за потери симбиотических взаимодействий нормальной микробиоты [7]. В этой связи при различных фенотипических типах АтДт получили применение *эмоленты* (косметические продукты, сочетающие в себе эффективные смягчающие, увлажняющие, регенерирующие и антиоксидантные компоненты). Согласно рекомендациям Союза педиатров России, использование эмолентов признается базисной терапией у детей с АтДт [4]. Более того, в соответствии с Европейским консенсусом по АтДт в 2018 г. был введен термин «*эмоленты плюс*»: это не-

медикаментозные препараты для наружного лечения больных АтД, которые содержат сапонины, флавоноиды и рибофлавины из экстрактов ростков овса или бактериальные лизаты *Aquaphilus dolomiae* или *Vitreoscilla filiformis* [7, с.307]. В работах других авторов также делается вывод, что в условиях кожного дисбиоза у пациентов с АтДт, характеризуемым преобладанием в коже *S. aureus*, экстракт *A. dolomiae* может компенсировать дефицит противовоспалительных комменсалов и помочь снизить тяжесть заболевания [3, с.99].

2. Новые основания и возможности физиологической иммунологии

Множество обнаруженных наукой частных механизмов в патогенезе АтДт (например, наследственно обусловленный дефицит гидрофильного белка эпидермиса — *филаггрина*) является, несомненно, важным приобретением медицинского знания, приближающим к более глубокому и полному пониманию происхождения и сути патологических процессов при АтДт, следовательно, и к возможностям более эффективной терапии. Однако в конечном итоге путь медицинского познания ведет нас к этиотропной терапии (т.е. к полному излечению пациента). К тому же на сегодня востребованными являются новые основания и возможности научного поиска и достижения необходимых результатов. Таковыми, несомненно, представляются нам достигнутые успехи и приобретаемые возможности в русле современного, принципиально инновационного подхода к знаниям об иммунной системе, целостно функционирующей в организме человека — так называемой *физиологической иммунологии*.

В своем «Введении в физиологическую иммунологию» А.Б.Полетаев подчеркивает, что иммунология исторически сформировалась как прикладное направление микробиологии. Неудивительно поэтому, что главной задачей иммунологии на долгие годы стало объяснение центрального вопроса, «каким образом макроорганизм защищается от микробов-агрессоров» [8]. Напротив, Полетаев рассматривает иммунологию как одно из направлений общей физиологической науки. Для этого ученый предлагает задуматься над вопросом, каким бы состоялось развитие иммунологии, «...если бы у истоков представлений о роли и месте иммунной системы в организме стояли бы не Л.Пастер и П.Эрлих, а, к примеру, И.М.Сеченов и И.П.Павлов?» [8].

В целом можно отметить, что в подобном развороте способа медицинского мышления и деятельности (от 'адаптивного реагирования' — к 'иммунологическому обеспечению гомеостаза'), по сути, происходит сдвиг в отношении самого основания (типа) мышления: с *бинарного* (различения свой/чужой, полезно/опасно, добро/зло, и т.п.) на *тернарный-триадический* (и триединый), где одновременно и с равным успехом существуют три сферы организации жизнедеятельности; и где оба жизненных полюса (естественным образом противостоящие друг другу) являются в равной степени необходимыми для организации и поддержания «*золотой середины*» (третьей,

центральной — гомеостатического благополучия) сферы целостной жизненной организации, тем более необходимой и для целостного динамического онтогенетического развития всех сред, тканей, органов и систем организма.

Тогда, как заключает Полетаев, гениальная для своего времени клонально-селекционная теория Ф.Бернета, выстроенная на бинарном типе мышления и краеугольном понятии «*антиген*», в свою очередь, является уже принципиально неспособной к рассмотрению вопросов «о физиологическом или естественном иммунитете», поскольку здесь главным выступает понятие «*эпитоп*» [9]. В новом подходе, например, закономерно возникает понятие о «*молекулярной мимикрии*», или «индукции иммунных реакций на эпитопы антигенов, общих для макро- и микроорганизмов» [9]. Под новым углом зрения ученый предостерегает от подмены понятия «эпитоп» более привычным понятием «антиген», иначе правильное понимание происходящего становится трудно достижимым. В подобном способе охвата изучаемых вопросов закономерно возникает определение антител, вырабатывающихся к антителам против конкретного эпитопа, как обозначаемых в термине «гомотела», или *антиидиотипы*, способные замещать во взаимодействиях исходный антиген, иммунологическими образами которого они служат [10]. Подобные вопросы изучаются в свете концептуального рассмотрения иммунитета как «универсального генератора комплементарных структур, часть триединого иммунонейро-эндокринного коммуникативно-регуляторного интегрирующего аппарата организма» [10, с.77].

Обоснованно полагаясь на рассмотрение интегративной деятельности иммунной системы, Полетаев подчеркивает, что дискриминация «СВОЙ-ЧУЖОЙ» естественным образом сохраняется, но происходит распознавание целостного образа белка (в т.ч. чужого) принципиально на основе оценки паттерна презентруемых эпитопов, т.е. используя «системное интегрирование информации, поступающей от отдельных лимфоцитов, каждый из которых способен распознать тот или иной фрагмент белковой молекулы» [9]. В итоге ученый приходит к выводу, что физиологически существующая «совокупность естественных ауто-АТ разной специфичности формирует *динамический* образ отражение особенностей молекулярного состава тела» [9] — и это образ, который ученый и его коллеги обозначают термином «Иммункулус».

В соавторстве с Л.П.Чуриловым, развивая концепцию физиологического аутоиммунитета как необходимой составляющей для поддержания здоровья человека, А.Б. Полетаев выдвигает положение, что «анализ количественных изменений в содержании специфических аутоантител может служить прецизионным и удобным инструментом, позволяющим судить о начинающихся или уже манифестирующих аутологических процессах любой органной локализации» [11, с.15]. Более того, авторы утверждают, что «прецизионный анализ аномалий сыровоточного содержания множества аутоантител может и должен стать эффективным инструментом доклинической

диагностики самых разных нарушений в организме» [11, с.16]. По сути, в изучении спектра аутоантител, что значит первичное признание оснований физиологической иммунологии и отражает не только генетические, но и эпигенетические особенности индивида, авторы видят основание для решительного разворота в современной медицинской деятельности. Другими словами, речь идет об утверждении приоритетов не только лечения, но и предотвращения болезней, а в последнем отношении — точный прогноз применительно к вероятному развитию конкретного заболевания у конкретного индивида (например, АтДт; производимый через понимание механизмов его патогенеза, но уже в отношении к интегративной деятельности систем целостной регуляции функций организма) — подобный подход реальным образом приближает нас непосредственно к осуществлению *этиотропной* (не допускающей развития АтДт; значит, в итоге, излечивающей от заболевания) терапии.

3. Современные (интегративные физиологические) перспективы реализации этиотропных «превентивных» подходов к лечению хронических неинфекционных заболеваний

Существенно, что краеугольное понятие «*иммункулус*», принципиально используемое в состоявшемся и активно развиваемом новом *интегративном физиологическом* научном подходе, обозначает «образ-модель организма, представляющий совокупность всех его ауто-АТ и ауто-антиидиотипов (Иммункулус), которым оперирует ИммС» [12]. Как утверждают авторы данного понятия, *иммункулус* является рассредоточенным по всему пространству тела; таким образом, он организован по голографическому принципу, а особенностью голограммы является то, что любая малая порция голографического образа содержит информацию о целостной трехмерной картине [12, с.11-12]. Одновременно, в интегративном физиологическом научном подходе появилось понятие «*Иммунацей*», где используется созвучие с именем греческой богини Панакеи (всё излечивающей) — дочери Асклепия, бога медицины и врачевания в древнегреческой мифологии. Последнее обозначает, что ИммС в плане своей естественной физиологической активности и на основании идиотип-антиидиотипических взаимодействий создает внутреннее иммунологические образы антигенов. Вероятно, как утверждают авторы, *Иммунацей* в принципе способна генерировать информационные аналоги любых иммуногенных лигандов, включая не только естественные биорегуляторы, но и лекарства, что и получило название «эффекта *Иммунацей*» [12, с.12].

В 2000 г. профессор Полетаев сумел основать в Москве Медицинский исследовательский центр (МИЦ) «Иммункулус»; а в его составе — клинко-диагностическую лабораторию «Биомаркер» ([см. https://biomarker.center/](https://biomarker.center/)), которые осуществляют широкий диапазон научно-практической деятельности. Последняя обязательно учитывает метод «Иммункулус», где используется целая серия инновационных биотехнологических методов, получивших название ЭЛИ-Тесты (сокращение от ELISA — Enzyme Linked

Immuno Sorbent Assay), позволяющих проводить диагностику состояния всего организма с помощью аутоантител. Современный спектр применения новых иммунологических методов диагностики и оказания пациентам клинической консультативной помощи включает лечение таких серьезных заболеваний, как сахарный диабет, рассеянный склероз, кардиомиопатия, онкологические заболевания, аутоиммунный тиреоидит, сосудистые заболевания головного мозга, аллергические и иммунные болезни, бесплодие и др. Ведется большая плодотворная работа по внедрению в клиническую практику тестов по выявлению нарушений развития плода у беременных и своевременной их коррекции. С практической стороны, оценку эффективности современных методов диагностики антител и последующей коррекции лечебных мероприятий осуществляет Н.В.Спиридонова и соавт. [13].

В то же время нельзя не отметить: вопросы развития аллергии, включая и нозогическую форму АтДт, пока не занимают центрального места в русле развития нового метода «Иммункулус». Тем не менее, поскольку ЭЛИ-Тесты позволяют диагностировать пищевую непереносимость, а последняя взаимосвязана в патогенезе с усугублением тяжести проявлений АтДт (как с формированием и обострением иммуновоспалительных реакций в коже, так и с нарушениями работы иммунной системы в целом), то проведение исследований в этом направлении успешно осуществляется [14]. Они принципиальным образом нацелены на обнаружение механизмов, как патогенетических, так и инициальных *этиогенных* — тех самых механизмов, которые вызывают срывы в целостной регуляции и приводят к формированию устойчивого (хронического) дисбаланса в триединой *иммунонейроэндокринной* гармонии физиологической (естественной) регуляции здорового состояния ткани и органа (в нашем предмете исследования — кожи и кожного микробиома).

Так, например, хорошо изученным и известным физиологическим элементом является нейроэндокринная регуляция иммунной системы посредством активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, где ведущее значение имеют механизмы «обратной связи», как в регуляции самой «оси» и влияния гормонов на нейротрансмиттеры, так и воздействия на обмен молекулярных сигналов, передаваемых цитокинами и аутоантителами, что вызывает существенные динамические изменения секреции-рецепции, включая и патологические нарушения-срывы интегративной регуляции систем, что проявляется на информационном регуляторном уровне с вероятным исходом в неблагоприятные жизненные условия для ткани и органа — кожи и кожного микробиома.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют перспективу дальнейшего всестороннего развития *интегративного физиологического* подхода к изучению проблемы атопического дерматита как формы тяжелого заболевания с хроническим течением и нередко высокой резистентностью к проводимой терапии.

Данная перспектива полагается на современные возможности собственно интегративного познания триединого (целостного) взаимодействия основных регуляторных систем (иммунной, нервной и эндокринной), что принципиально оценивается в возрастном срезе онтогенетической нормы для человека; и обязательно учитывает высокий уровень современного эмпирического развития медицинского знания вкупе с текущими математическими возможностями для обработки привлекаемой базы данных. На основании новой методологии и новых знаний предвидится реальная возможность своевременного обнаружения у человека отклонений от нормы с последующим определением мер эффективного восстановления нормального (триединого) взаимодействия систем организма.

1. Грабар П.Н. К вопросу об аутоантителах // Проблемы реактивности в патологии. М.: Медицина, 1968. С.32-34.
2. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. М.: Медицина, 2002. 166 с.
3. Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е. и др. Коррекция дисбиоза кожи как неотъемлемая составная часть патогенетической терапии atopического дерматита // Педиатрическая фармакология. 2019. Т.16 (2). С.97-100. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i2.2006>
4. Клинические рекомендации «Атопический дерматит» [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/atopic_dermatitis_2020.pdf (дата обращения: 13.05.2021).
5. Такролимус (Tacrolimusum) [Электронный ресурс] // Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. 2021. Вып.29. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3418.htm (дата обращения: 19.05.2021).
6. Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнёва Е.А. и др. Особенности наружной терапии atopического дерматита у детей: роль метилпреднизолон ацепоната // Педиатрическая фармакология. 2014. Т.11 (5). С.52-58. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i5.1165>
7. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Опрятин Л.А. и др. Особенности микробиома кожи у детей с atopическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии // Педиатрическая фармакология. 2019. Т.16 (5). С.304-309. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i5.2060>
8. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: МИКЛОШ, 2010. 220 с.
9. Полетаев А.Б. О «трудных вопросах» аутоиммунитета, или как концепция иммункулуса может стать основой профилактической медицины // Медицина. XXI век. 2008. №2 (11). С. 84-91.
10. Васильев А.Г., Чурилов Л.П., Трашков А.П., Утехин В.И. Эволюция иммунной системы и регуляторные эффекты антител // Цитология. 2018. Т.60. № 2. С.71-80.
11. Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Физиологическая иммунология, аутоиммунитет и здоровье // Вестник Международной академии наук (Русская секция). 2009. №1. С.11-16.
12. Зайчик А.М., Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина // Вестник СПбГУ. 2013. № 2. С.3-16.
13. Спиридонова Н.В., Басина Е.И., Щукин В.Ю. Естественные (физиологические) аутоантитела и регуляция гомеостаза // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015. Т.17. №5(3). С.861-867.
14. Кошелева И.В., Шадышева Л.И., Симонова А.В. Новые звенья патогенеза аллергических заболеваний. Атопический дерматит: современные подходы к выбору тактики лечения // Мат. IV Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Превентивная медицина 2015. Инновационные методы диагностики, лечения и реабилитации па-

циентов с социально значимыми заболеваниями». Москва, 2015. С.65-68.

References

1. Grabar P.N. K voprosu ob autoantitelakh [On autoantibodies. Problems of reactivity in pathology]. Problemy reaktivnosti v patologii. Moscow, Meditsina Publ., 1968, pp.32-34.
2. Poletaev A.B., Morozov S.G., Kovalev I.E. Reguljatornaya metasistema (immunoneyroendokrinnaya reguljatsiya gomeostaza) [Regulatory metasystem (immunoneuroendocrine regulation of homeostasis)]. Moscow, Meditsina, 2002, 166 p.
3. Levina Yu.G., Alekseeva A.A., Efendieva K.E., et al. Korrektsiya disbioza kozhi kak neot'emlemaya sostavnaya chast' patogeneticheskoy terapii atopicheskogo dermatita [Correction of skin dysbiosis as an integral part of pathogenetic therapy of atopical dermatitis]. Pediatricheskaya farmakologiya, 2019, vol.16(2), pp.97-100. DOI: 10.15690/pf.v16i2.2006
4. Klinicheskie rekomendatsii «Atopicheskij dermatit», 2020 [2020 Clinical guidelines on Atopic dermatitis]. Available at: https://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/atopic_dermatitis_2020.pdf (accessed 05.02.2021).
5. Takrolimus (Tacrolimusum). Registr lekarstvennykh sredstv Rossii: Entsiklopediya lekarstv [Russian Register of Drugs. Encyclopedia of Medicines], iss.29, 2021. Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3418.htm (accessed 05.02.2021).
6. Levina Yu.G., Alekseeva A.A., Vishneva E.A., et al. Osobennosti naruzhnoy terapii atopicheskogo dermatita u detey: rol' metilprednizolona atseponata [The role of topical glucocorticosteroid methylprednisolone aceponate in external therapy of atopical dermatitis in children]. Pediatricheskaya farmakologiya, 2014, vol. 11 (5), pp.52-58.
7. Murashkin N.N., Materikin A.I., Opryatin L.A., et al. Osobennosti mikrobioma kozhi u detey s atopicheskim dermatitom i novye vozmozhnosti dlya patogeneticheskoy terapii [Features of Cutaneous Microbiome in Children With Atopic Dermatitis and New Pathogenetic Therapy Options]. Pediatric pharmacology, 2019, vol.16(5), pp.304-309. DOI: 10.15690/pf.v16i5.2060
8. Poletaev A.B. Fiziologicheskaya immunologiya (estestvennye autoantitela i problemy nanomeditsiny) [Physiological immunology (natural autoantibodies and problems of nanomedicine)]. Moscow, MIKLOSh Publ., 2010, 220 p.
9. Poletaev A.B. O «trudnykh voprosakh» autoimmuniteta, ili kak kontseptsiya immunkulusa mozhet stat' osnovoy profilakticheskoy meditsiny [On "difficult issues" of autoimmunity, or how the concept of immunculus can become the basis of preventive medicine]. Meditsina. XXI vek, 2008, no.2 (11), p.84-91.
10. Vasil'ev, A.G. Churilov L.P., Trashkov A.P., Utekhin V.I. Evolyutsiya immunnykh sistem i reguljatornye efekty antitel [Evolution of the immune system and regulatory effects of antibodies]. Tsitologiya, 2018, vol.60, no.2, pp.71-80.
11. Poletaev A.B., Churilov L.P. Fiziologicheskaya immunologiya, autoimmunitet i zdorov'e [Physiological immunology, autoimmunity and health]. Vestnik Mezhhdunarodnoy akademii nauk (Russkaya sektsiya), 2009, no.1, pp.11-16.
12. Zaychik A.M., Poletaev A.B., Churilov L.P. Estestvennye autoantitela, immunologicheskie teorii i preventivnaya meditsina [Natural autoantibodies, immunological theories and preventive medicine]. Vestnik SpbGU, 2013, no.2, pp.3-16.
13. Spiridonova N.V., Basina E.I., Shchukin V.Yu. Estestvennye (fiziologicheskie) autoantitela i reguljatsiya gomeostaza [Natural (physiological) autoantibodies and homeostasis regulation]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk, 2015, vol.17, no.5(3), pp.861-867.
14. Kosheleva I.V., Shadyzheva L.I., Simonova A.V. Novye zven'ya patogeneza allergicheskikh zabolevaniy. Atopicheskij dermatit: sovremennye podkhody k vyboru taktiki lecheniya [New links in the pathogenesis of allergic diseases. Atopic dermatitis: modern approaches to the choice of treatment tactics]. Proc. Of 4th scientific conference "Preventivnaya meditsina 2015. Innovatsionnye metody diagnostiki, lecheniya i reabilitatsii patsientov s sotsial'no znachimymi zabolevaniyami" [Innovative methods of diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with socially significant diseases]. Moscow, 2015, pp.65-68.