Клиническая дерматология и венерология
2024, Т. 23, № 4, с. 368-376
https://doi.org/10.17116/klinderma202423041368

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology
2024, Vol. 23, No. 4, pp. 368-376
https://doi.org/10.17116/klinderma202423041368

Лечение атопического дерматита с учетом оценки содержания нейромедиаторов в крови

© Д.А. МУХАЧЕВА, К.И. РАЗНАТОВСКИЙ, А.В. СОБОЛЕВ

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Атопический дерматит (АД) — заболевание, проявляющееся интенсивным зудом и нарушением барьерных функций кожи. Зуд возникает при активации нервных окончаний в коже различными медиаторами воспаления, нейромедиаторами и нейропептидами.

Цель исследования. Систематизировать сведения о роли нейромедиаторов как маркеров обострения АД, оценить их показатели в крови у пациентов при проводимой терапии, выявить предикторы достижения пациентом ремиссии АД.

Материал и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 168 пациентов с АД (мужчин 42%, женщин 72,8%), среди которых выявлены 127 лиц со среднетяжелой и тяжелой формой АД (SCORAD >50). Выявлены предикторы достижения пациентом легкой формы АД и разработана модель логистической регрессии.

Результаты. При обострении АД у больных выявлено вариативное изменение уровня нейромедиаторов в сыворотке крови. Установлено, что средняя концентрация серотонина составила 107,8±50,1 нг/мл, медиана 102,4 (73,7; 134,3) нг/мл, референсные значения (РЗ) 36,0—82,0 нг/мл. При обследовании 127 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами АД (SCORAD >50) разработана модель логистической регрессии. Установлено, что серотонин является значимым (p=0,009) предиктором для достижения клинического эффекта терапии наряду со SCORAD и возрастом пациента.

Заключение. Полученные результаты могут служить диагностическими критериями для разработки наиболее рациональной терапии АД с учетом определения изменений концентрации нейромедиаторов в сыворотке крови.

Ключевые слова: *атопический дерматит, микробиом, биомаркеры, нейромедиаторы.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Мухачева Д.А. — https://orcid.org/0000-0002-4191-8323
Разнатовский К.И. — https://orcid.org/0000-0003-1022-7463
Соболев А.В. — https://orcid.org/0000-0002-8085-5425
Автор, ответственный за переписку: Мухачева Д.А. — e-mail: muxacheva.darya@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Мухачева Д.А., Разнатовский К.И., Соболев А.В. Лечение атопического дерматита с учетом оценки содержания нейромедиаторов в крови. *Клиническая дерматология и венерология.* 2024;23(4):368–376. https://doi.org/10.17116/klinderma202423041368

Treatment of atopic dermatitis considering assessment of neurotransmitters in blood

© D.A. MUKHACHEVA, K.I. RAZNATOVSKY, A.V. SOBOLEV

Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a disease manifested by intense itching and impaired barrier functions of the skin. Itching occurs when the nerve endings of the skin are activated by various inflammation mediators, neurotransmitters and neuropeptides.

Objective. To systematize information about the role of neurotransmitters as markers of AD exacerbation, to assess their indices in blood in patients during therapy, to identify predictors of AD remission achievement by patient.

Material and methods. Clinical laboratory examination of 168 patients with AD (42% male, 72.8% female) was carried out, among whom 127 persons with moderate to severe AD were identified (SCORAD >50). Predictors of patient's achievement of mild AD have been identified and a model of logical regression has been developed.

Results. A variable change of neurotransmitters in the blood serum has been revealed in patients in case of AD exacerbation. It has been established that the mean serotonin concentration was 107.8±50.1 ng/ml, median 102.4 (73.7; 134.3) ng/ml, reference values (RA) 36.0—82.0 ng/ml. A logistic regression model has been developed in the examination of 127 patients with moderate to severe AD (SCORAD >50). Serotonin has been found to be a significant (p=0.009) predictor for achieving the clinical effect of therapy along with SCORAD and patient age.

Conclusion. The obtained results can serve as diagnostic criteria for development of the most rational AD therapy considering the changes in the concentration of neurotransmitters in the blood serum.

Keywords: *atopic dermatitis, microbiome, biomarkers, neurotransmitters.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Mukhacheva D.A. — https://orcid.org/0000-0002-4191-8323
Raznatovsky K.I. — https://orcid.org/0000-0003-1022-7463
Sobolev A.V. — https://orcid.org/0000-0002-8085-5425
Corresponding author: Mukhacheva D.A. — e-mail: muxacheva.darya@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Mukhacheva DA, Raznatovsky KI, Sobolev AV. Treatment of atopic dermatitis considering assessment of neurotransmitters in blood. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2024;23(4):368–376. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma202423041368

Введение

Атопический дерматит (АД) — хроническое рецидивирующее воспалительное мультифакториальное заболевание кожи. Обострение заболевания связано с различными триггерными факторами, особенно с такими, как контакт с аллергенами, инфекции, с изменениями климата, но важное значение имеет психологический стресс. АД значительно снижает качество жизни, что обусловлено выраженным зудом кожи.

Частота распространения АД ежегодно увеличивается во всем мире. Его диагностируют у 20% детей и у 2,1—4,9% взрослых пациентов. АД обычно начинает проявляться у детей первого года жизни и более чем у трети пациентов в дальнейшем сохраняется на протяжении всей жизни [1].

Этиопатология АД до сих пор окончательно не изучена. В настоящее время АД интерпретируется в контексте сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью к дисфункции эпидермального барьера и/или состава липидов и воздействием триггерных факторов окружающей среды [2, 3].

При АД поверхностные липиды в роговом слое кожи создают защитный пленкообразующий барьер и влияют на избирательную проницаемость эпидермиса [4].

Известно множество нейрофармакологических медиаторов, таких как нейропептиды, а также гормоны (адреналин) и глюкокортикоиды, которые участвуют в модуляции нейрональных рецепторов, усиливающих развитие воспаления при АД [5—7].

Биохимические маркеры АД

В коже человека выявлено более 30 нейромедиаторов и нейрогормонов, оказывающих влияние на состояние барьерной функции кожи. Основные нейромедиаторы: адренокортикотропный гормон, кальцитонин-ген-подобный пептид, гастрин-рилизинг пептид и меланоцитстимулирующий гормон, эндорфины, энкефалины и пр. К другим биологически активным веществам наряду с ацетилхолином, ангиотензином, дофамином, гистамином, норадреналином относится серотонин.

Нейропептиды и гормоны выступают одновременно в роли как нейромедиаторов, так и гуморальных факторов и являются основным химическим субстратом, обеспечивающим взаимодействие кожи, нейроэндокринной и иммунной систем [8].

Рецепторные тирозинкиназы, играющие роль в развитии АД, образуют димерные комбинации при связывании лиганда, это ведет к ауто- и трансфосфорилированию, а также к рекрутированию и активации эффекторов, содержащих SH2- и фосфотирозин-связывающие домены, что приводит к множественной передаче сигналов [9].

Серотонин является одним из ведущих медиаторов двунаправленных взаимодействий между нейроэндокринной системой и кожей. Основной источник серотонина в коже — тромбоциты. Его также продуцируют некоторые клетки кожи, особенно меланоциты. Воздействие серотонина на кожу определяется мембранно-связанными рецепторами и белками, что может быть важно при регуляции воспалительных процессов [10].

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось — одна из нейроэндокринных сетей организма, которая реагирует на психологический стресс. Все регуляторные элементы центральной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси экспрессированы в коже, включая CRH, пептиды, полученные из POMC, GCs и родственные пептиды, а также их соответствующие функциональные рецепторы, рецепторы CRH, рецептор меланокортина типа 2 (MCR2), классический адренокортикотропный гормон и GC-рецептор NR3C1 [11]. В кератиноцитарных клетках больных АД обнаружен высокий уровень экспрессии IL-8 и высокий уровень дофаминовых рецепторов сыворотки, что может привести к развитию возможных аутоиммунных реакций [12].

При микробиологическом анализе поражений кожи при АД выявляют повышенную колонизацию бактерий *Staphylococcus aureus* по сравнению с непораженными областями. При этом преобладают штаммы *S. aureus,* продуцирующие токсины, что влияет на тяжесть течения заболевания [13]. Таким образом, микроорганизмы являются триггерами обострения АД. Предполагается, что нарушенная целостность барьера, измененный метаболизм сфинголипидов и экспрессия противомикробных пептидов способствуют колонизации бактериями *S. aureus* и микромицетами. У пациентов с АД наряду с увеличением количества *S. aureus* обнаружено также уменьшение количественного состава представителей родов *Acinetobacter, Corynebacterium, Prevotella, Propionibacterium* и *Streptococcus* [14]. Установлено, что психологический стресс особенно сильно ингибирует выработку антимикробного пептида, повышая риск развития тяжелой кожной инфекции [15].

Влияние терапии АД на динамику уровня нейромедиаторов в сыворотке крови пациентов

Целью контроля течения АД в настоящее время является уменьшение воздействия возможных триггеров, повышение гидратации и уменьшение воспаления кожи.

Местное лечение АД включает кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина. Пациентов с тяжелым заболеванием, особенно рефрактерных к традиционной терапии, можно лечить с назначением системных нестероидных препаратов, включая циклоспорин А, метотрексат, азатиоприн и мофетил микофенолата [16]. Важно учитывать, что длитель-

ное использование кортикостероидов может привести к различным системным побочным эффектам.

Проверка распределения параметров содержания 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA), метаболита серотонина, в сыворотке крови показала, что у больных АД средние значения 5-HIAA составили до лечения 10,1±8,2 нг/мл, после лечения — 13,8±8,3 нг/мл (референсные значения 0—60 нг/мл) [17]. Таким образом, лечение оказывает быстрое и эффективное облегчение симптомов АД.

Другим подходом к лечению этих состояний является ингибирование фосфодиэстеразы-4, что приводит к снижению продукции провоспалительных медиаторов и к улучшению общего состояния больного АД. Необходимо учитывать, что повышение внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата дает более широкий спектр благоприятных эффектов по сравнению с назначением селективных ингибиторов интерлейкинов и что такой подход к выбору медикаментозного лечения может быть более эффективным для уменьшения интенсивности зуда [14].

IL-4 стимулирует дифференцировку Th2-клеток и, следовательно, отвечает за вторичную продукцию IL-4 и IL-13. Хорошо известно о наличии преимущественного фенотипического ответа Th2-клеток в острой фазе АД.

Особое место в терапии АД занимает биологическая терапия с применением биологических генно-инженерных препаратов, так называемая таргентная терапия. Одним из таких препаратов является дупилумаб, который представляет собой одно из наиболее перспективных терапевтических средств в лечении особенно тяжелого течения АД. Эффективность дупилумаба при лечении АД подтвердило ведущую роль Th-2-воспаления в патогенезе его развития [18]. Кроме того, ингибирование нейроиммунных взаимодействий может быть одним из новых перспективных терапевтических подходов при лечении АД, находящихся в стадии разработки [19].

УФ-терапия также может быть эффективна для лечения хронического зуда различного происхождения благодаря ингибированию провоспалительных медиаторов (IL-1, ФНО-α) и высвобождению противовоспалительных нейропептидов [20]. Механизмы действия различных фототерапевтических вариантов различаются, но обладают противовоспалительными, антипролиферативными и иммунодепрессивными свойствами, которые будут иметь различное значение в содействии эффектам, наблюдаемым при различных заболеваниях [21].

Материал и методы

В исследование вошли 168 пациентов (основная группа) с диагнозом АД в возрасте от 18 до 84 лет, средний возраст 33 (23; 43) года, в том числе 105 (63%) женщин. Группу контроля составили 37 здоровых добровольцев в возрасте от 24 до 74 лет, средний возраст 39 (31; 47) лет, в том числе 25 (68%) женщин Основная и контрольная группа были однородны по половым и возрастным характеристикам (p>0,05). Для диагностики АД использовали диагностические критерии J.M. Hanifin и G. Rajka. Все пациенты проходили стационарное лечение в I дерматовенерологическом отделении микологической клиники СЗГМУ им. И.И. Мечникова с 2018 по 2023 г.

До начала исследования каждый пациент подписал информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Локальный этический комитет СЗГМУ им. И.И. Мечникова выдал разрешение на проведение исследования, протокол №3 от 01.03.23.

Пациентам производили двукратный (до и после стационарного лечения) забор периферической венозной крови из кубитальной вены в количестве 5 мл с интервалом 20 (17; 21) дней. Кровь забирали утром натощак. За 30 мин до взятия крови пациенты находились в покое. С помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе Shimadzu LC-20 HPLC (Япония) измеряли уровень следующих показателей в сыворотке крови: тирозин (TYR) — предшественник дофамина, гомованилиновая кислота (HVA) — матаболит дофамина, триптофан (TRP) и 5-гидрокситриптофан (5-HTP) — предшественники серотонина, нейромедиатор серотонин (SER), 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-HIAA) — метаболит серотонина.

Для оценки тяжести кожных поражений использовали индексы SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) и Eczema Area and Severity Index (EASI).

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica 10 (StatSoft, США). Для количественных данных выполняли проверку нормальности распределения данных с помощью критериев Шапиро—Уилка и Колмогорова—Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25-го и 75-го процентилей. Для сравнения пар групп при соответствии распределения нормальному закону проверяли равенство дисперсий выборок с помощью F-теста, при равенстве последних оценку различий количественных показателей в исследуемых группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента, при различии — с использованием t-критерия с поправкой Уэлча. При оценке распределений, отличных от нормального закона, использовали критерий Манна—Уитни. При сравнении трех групп и более между собой при соответствии распределения нормальному закону использовали дисперсионный анализ. При оценке распределений, отличных от нормального закона, применяли критерий Краскела—Уоллиса с последующим расчетом теста

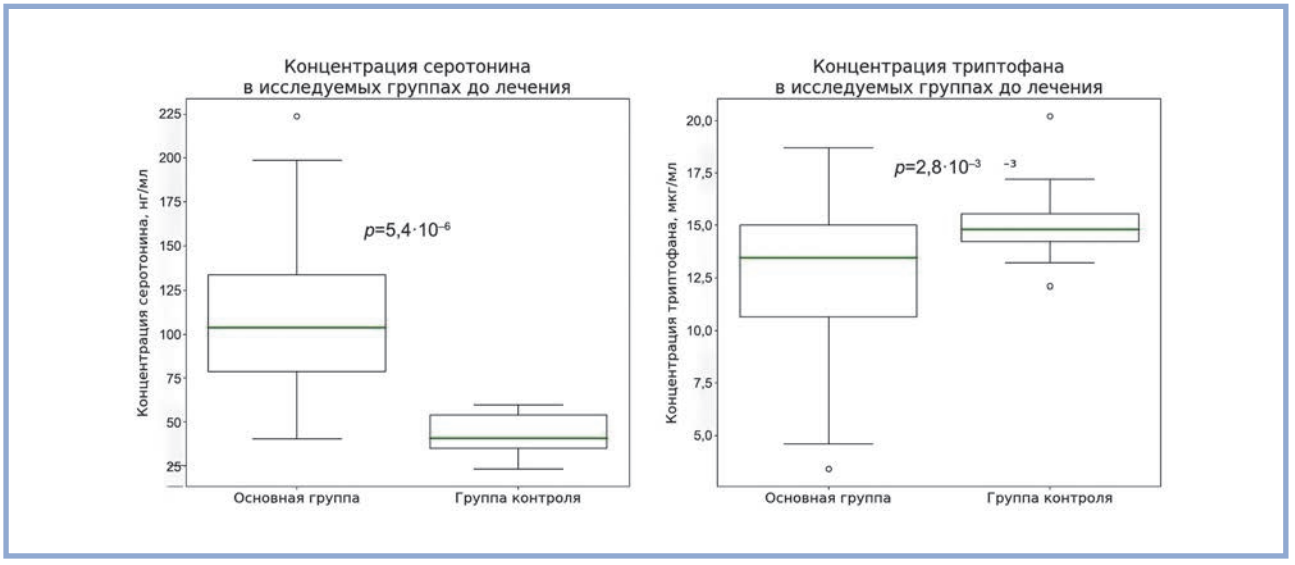

Рис. 1. **Статистически значимые различия в концентрациях серотонина и триптофана в исследуемых группах до начала лечения.**

Fig. 1. **Statistically significant differences in serotonin and tryptophan concentrations in the studied groups before initiation of treatment.**

Таблица 1. **Концентрации серотонина, метаболитов и предшественников нейромедиаторов у пациентов с АД на этапе обострения по сравнению с контрольной группой**

Table 1. **Concentrations of serotonin, metabolites and precursors of neurotransmitters in patients at the stage of AD exacerbation compared to control group**

Показатель[1]	Пациенты с АД (*n*=168)	Здоровые добровольцы (*n*=37)	*p*
Тирозин, мкг/мл (8,0—15,0)	10,9 (8,6; 13,4)	12,3 (10,3; 14,1)	0,09
5-HTP, нг/мл (66,0—94,0)	38,6 (30,6; 51,9)	44,8 (30,9; 58,0)	0,38
Серотонин, нг/мл (36,0—82,0)	102,4 (73,7; 134,3)	40,9 (35,2; 54,0)	$5{,}4\cdot10^{-6}$
5-HIAA, нг/мл (0,0—60,0)	12,1 (6,5; 18,4)	14,2 (11,6; 19,1)	0,12
HVA, нг/мл (116,0—264,0)	34,5 (16,5; 60,7)	51,2 (34,0; 93,7)	0,06
Триптофан, мкг/мл (5,1—14,9)	13,5 (10,7; 15,0)	14,8 (14,2; 15,6)	$2{,}8\cdot10^{-3}$

[1]В столбце в скобках указаны референсные значения.

Данна для поиска различий между конкретными группами из множественного сравнения. Для анализа корреляционных связей между группами использовали коэффициент корреляции Спирмена с интерпретацией в соответствии со шкалой Чеддока. Для выявления предикторов тяжелого течения АД использовали модель логистической регрессии, точность которой проверяли с помощью построения ROC-кривых.

Результаты

При сравнительном анализе концентраций нейромедиатора серотонина, а также предшественников и метаболитов серотонина и дофамина в периферической крови пациентов основной и контрольной групп установлено, что у больных в стадии обострения АД средняя концентрация серотонина была более чем в 2 раза выше, чем в контрольной группе: 102,4 (73,7; 134,3) нг/мл против 40,9 (35,2; 54,0) нг/мл (p<0,001), в то время как средняя концентрация триптофана была достоверно выше у здоровых добровольцев по сравнению с основной группой: 14,8 (14,2; 15,6) мкг/мл против 13,5 (10,7; 15,0) мкг/мл (p=0,003) **(рис. 1)**.

Концентрации тирозина, 5-гидрокситриптофана, 5-гидроксииндолуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты достоверно не различались в основной и контрольной группах **(табл. 1)**.

Помимо этого, выявлена высокая положительная корреляция (r_s=0.76, p<0,001) между концентрациями тирозина и триптофана в периферической крови во время обострения АД, в то время как в контрольной группе корреляционная связь между этими показателями была умеренной **(рис. 2)**.

При оценке тяжести заболевания (SCORAD) у пациентов с АД с разным уровнем серотонина обнаружен более высокий его уровень в случае обострения АД, тогда как при концентрации серотонина в пределах нормы тяжесть течения заболевания оценивалась как самая легкая (r=0,754, p<0,001). Так, у пациентов с легким течением АД концентрация серотонина составила 80,1 (70,4; 87,4) нг/мл, с АД средней тяжести — 120,5 (97,1; 144,4) нг/мл, с тяжелым течением АД — 140,9 (127,3; 170,0) нг/мл **(рис. 3)**. Между всеми

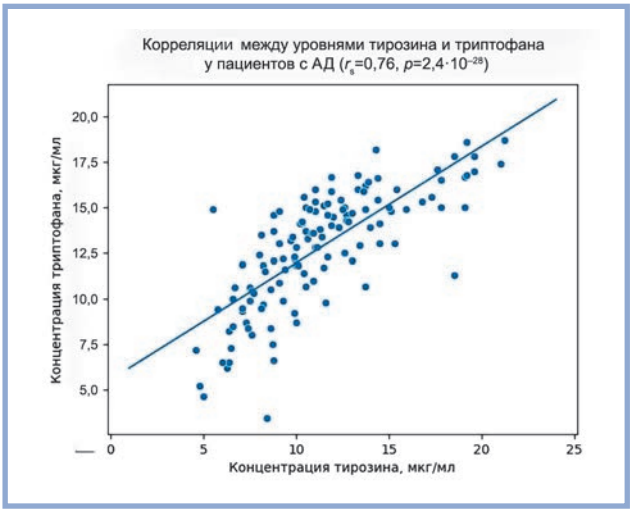

Рис. 2. **Связь концентраций тирозина и триптофана на фоне обострения АД.**

Fig. 2. **Relationship of tyrosine and tryptophan concentrations secondary to AD exacerbation.**

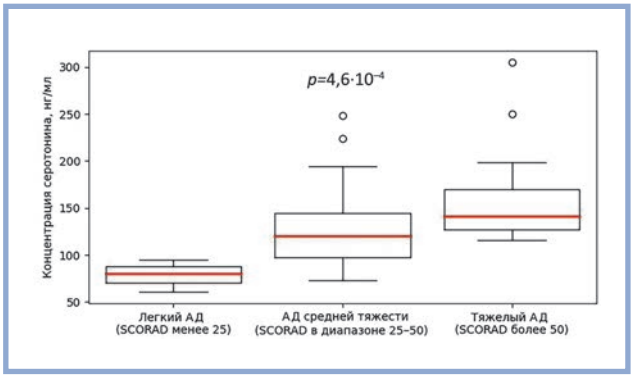

Рис. 3. **Концентрации серотонина в зависимости от тяжести течения АД.**

Fig. 3. **Serotonin concentrations depending on the AD severity.**

группами обнаружены статистически значимые различия ($p_{мультигрупповое}$ <0,001; $p_{легкое\ течение/средней\ тяжести}$ 0,034; $p_{легкое/тяжелое\ течение}$ 0,001; $p_{тяжелое\ течение/средней\ тяжести}$ 0,003). В противоположность серотонину степень тяжести течения АД значимо не влияла на концентрации остальных исследуемых метаболитов и предшественников нейромедиаторов **(табл. 2)**.

Несмотря на то что статистически значимой разницы между концентрациями нейромедиаторов, указанными в **табл. 2**, и степенью тяжести АД не обнаружено, выявлено, что у пациентов с АД средней степени тяжести в 24% случаях уровень тирозина был выше референса, что редко встречалось у пациентов с легким и тяжелым течением (9% и 0% соответственно, p<0,001). Уровень триптофана чаще превышал референс у пациентов с легким течением АД (в 67% случаев), что реже наблюдалось у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД (34% и 21% соответственно, p=0,001).

Показатель площади распространения и тяжести сыпи (EASI) у пациентов не зависел от уровня концентрации серотонина (r=0,135, p>0,05).

После проведенного лечения определяли статистически значимое снижение SCORAD (50 (40; 56) до лечения против 10 (10; 15) после лечения; p<0,001) и EASI (25,2 (20,0; 34,7) до лечения против 2,0 (1,1; 4,7) после лечения, p<0,001) **(рис. 4)**.

Помимо изменения индексов на фоне лечения также выявили значимые изменения в концентрации серотонина: 102,4 (73,7; 134,3) нг/мл до и 70,5 (66,0; 93,9) нг/мл после лечения (p<0,001) и в концентрации тирозина: 10,9 (8,6; 13,4) мкг/мл до и 11,6 (8,8; 14,6) мкг/мл после лечения (p=0,001), в то время как динамика уровней других изучаемых нейромедиаторов оказалась статистически незначимой **(рис. 5)**.

На следующем этапе была проведена работа по выявлению предикторов достижения пациентом легкой формы АД и по разработке модели логической регрессии. Среди 168 пациентов выявлены 127 больных со среднетяжелой и тяжелой формами АД (SCORAD >25). В качестве предикторов использовали следующие различные количественные показатели (значения на момент первоначального обследования): возраст, серотонин, SCORAD, тирозин, 5-гидроксииндолуксусная кислота, триптофан, гомованилиновая кислота, 5-гидрокситриптофан. Прогностическую оценку полученной модели логистической регрессии проводили при помощи ROC-анализа.

При обследовании 127 пациентов для разработки модели логистической регрессии 85% из них имели благоприятный исход заболевания и достигли легкой формы АД.

Результаты исследования связи между наступлением ремиссии и анамнестическими данными представлены в **табл. 3**.

Таблица 2. **Концентрации нейромедиаторов в периферической крови в зависимости от тяжести течения АД**

Table 2. **Peripheral blood neurotransmitters' concentrations depending on AD severity**

Показатель	Легкое течение АД (n=3)	АД средней тяжести (n=72)	Тяжелое течение АД (n=93)	p
Тирозин, мкг/мл	11,0 (11,0; 12,2)	11,1 (9,1; 14,5)	10,4 (7,7; 12,6)	0,108
5-HTP, нг/мл	42,3 (36,6; 48,8)	38,7 (31,2; 49,7)	37,5 (29,4; 52,1)	0,865
5-HIAA, нг/мл	12,1 (10,0; 12,7)	12,6 (7,2; 17,3)	11,2 (5,0; 19,9)	0,856
HVA, нг/мл	60,2 (49,1; 72,4)	35,0 (14,5; 52,2)	30,0 (16,1; 71,8)	0,296
Триптофан, мкг/мл	16,0 (14,4; 16,0)	13,7 (11,5; 15,3)	13,2 (9,9; 14,8)	0,108

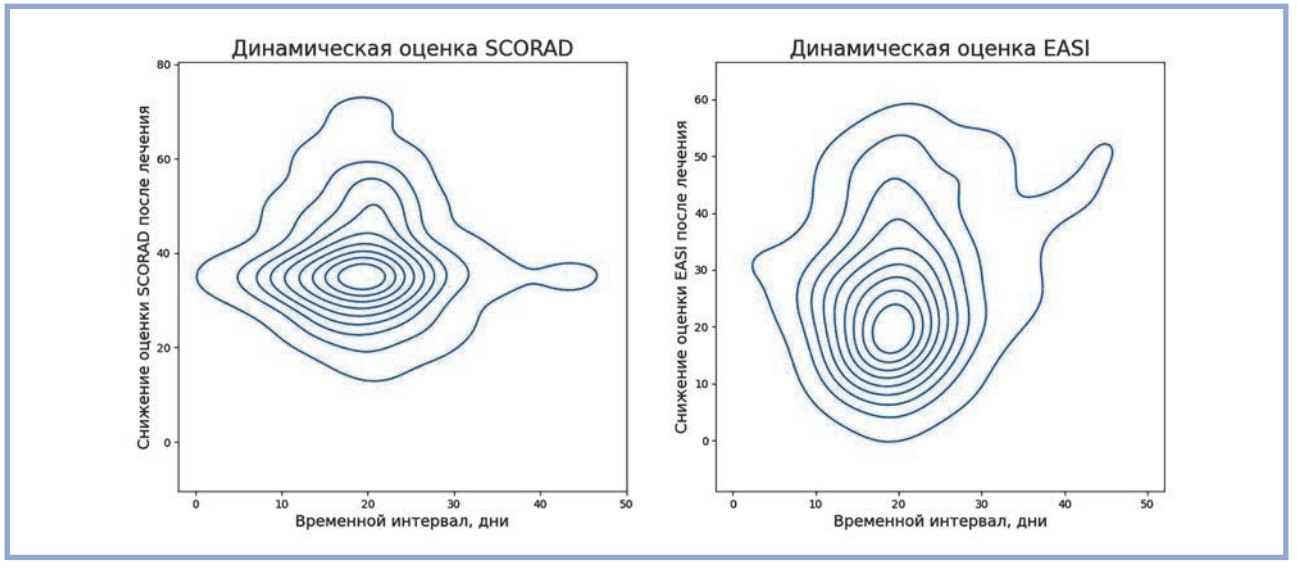

Рис. 4. **Динамика снижения SCORAD и EASI после лечения с указанием временного интервала терапии.**
Fig. 4. **Dynamics of SCORAD and EASI decrease after treatment with indication of time interval of therapy.**

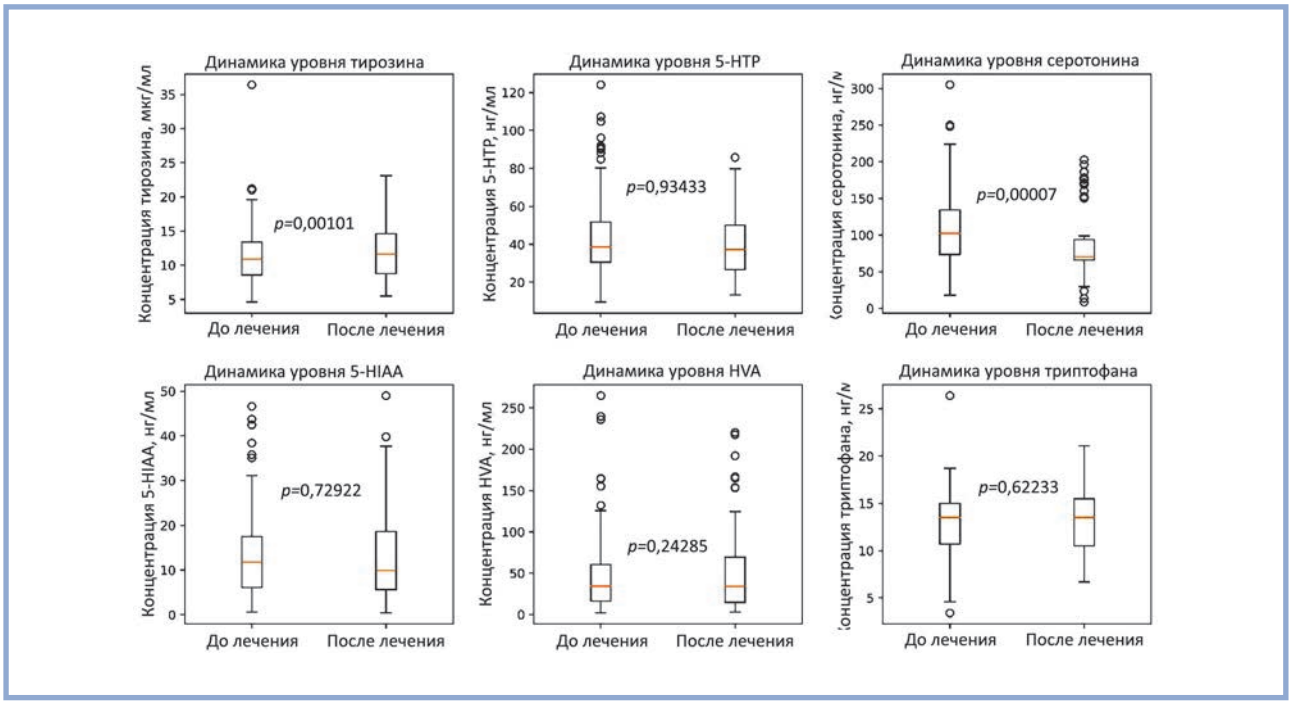

Рис. 5. **Динамика уровней исследуемых нейромедиаторов в периферической крови до и после лечения.**
Fig. 5. **Dynamics of studied neurotransmitters of peripheral blood before and after treatment.**

Получена формула для оценки вероятности достижения легкой формы АД (EASI <6):

$$\frac{}{1+e^{-(15{,}763-0{,}164\cdot \mathrm{SCORAD}-0{,}022-\mathit{Serotonine}-0{,}063\cdot \text{возраст})}}$$

Таким образом, после введения данных пациента и решения уравнения возможно определение вероятности благоприятного исхода лечения конкретного пациента. Точность правильной классификации по полученной модели составляет 86,6%. Прогностическую оценку полученной модели логистической регрессии проводили при помощи ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой для модели составила 0,922 (0,871; 0,973) **(рис. 6)**. Качество распознавания модели, определяемое по площади под характеристической кривой, при значениях от 0,9 до 1,0 считается «отличным». Исходя из этого можно сделать вывод, что серотонин является значимым (p=0,009)

Таблица 3. **Результаты исследования связи между наступлением благоприятного исхода и данными первоначального исследования**
Table 3. **Results of investigation on the relationship between positive outcome onset and the initial study data**

Переменная	Оценка параметра B	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	*p*	Отношение шансов (Exp(B))
Возраст	–0,063	0,027	5,400	0,020	0,939
SCORAD	–0,164	0,036	21,046	<0,0001	0,849
Serotonine	–0,022	0,008	6,857	0,009	0,979
Константа	15,763	3,391	21,602	<0,0001	

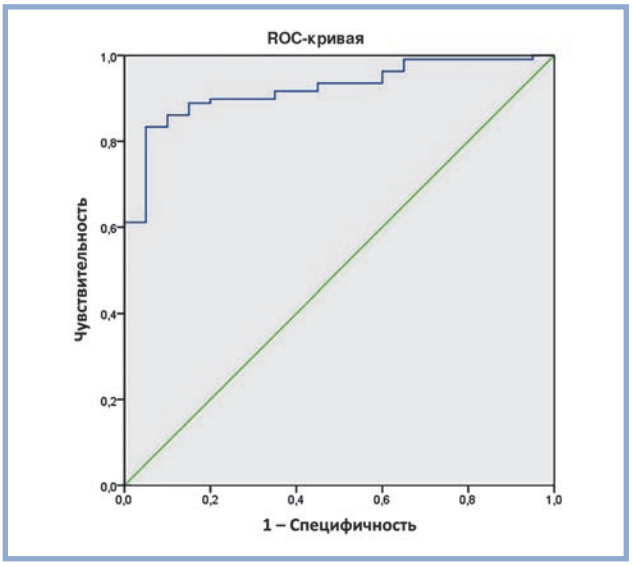

Рис. 6. **ROC-кривая для модели благоприятного исхода.**
Fig. 6. **ROC curve for a favorable outcome model.**

предиктором достижения успеха терапии наряду со SCORAD и возрастом пациента, при этом высокие значения серотонина ассоциированы с недостижением легкой формы АД (EASI <6) в процессе лечения.

Обсуждение

На основании результатов клинико-лабораторного обследования пациентов с АД было установлено вариативное изменение уровней нейромедиаторов в сыворотке крови, особенно выраженное при обострении заболевания.

У пациентов с АД выявлены значительные изменения в микробиоте кожи — установлено, что метаболические изменения триптофана значительно снижены в микробиоте кожи пациентов с АД. J. Yu и соавт. в установили, что метаболические изменения триптофана особенно ослаблены в микробиоте кожи пациентов с АД [22]. Исследователи предположили, что метаболиты триптофана микробного происхождения уменьшают клинические симптомы АД. При этом также было доказано действие штаммов *Bifidobacterium longum* на уменьшение симптомов АД [23]. В исследовании Z. Fang и соавт. [24], посвященном комбинированному анализу метагеномного секвенирования и анализу целевого метаболизма триптофана, установлено, что *Bifidobacterium longum* CCFM1029 повышал уровень триптофана, который медикаментозно воздействует на сигнальный путь AhR, для улучшения клинических симптомов при АД. В исследовании A. Zinkevičienė и соавт. [25] была выявлена длительная фаза ремиссии системных биохимических сдвигов, связанных с АД, в двух метаболических путях: «триптофан — кинуренин» и «фенилаланин — тирозин». Лимитирующей стадией биосинтеза серотонина и мелатонина является L-5-гидрокситриптофан (5-HTP), провоцирующий развитие неврологических и метаболических заболеваний [26]. 5-HTP оказывает свое действие через 21 рецептор, из которых наиболее хорошо изучены рецепторы 5-HT1A и 5-HT2A [27]. 5-HTP ингибирует серотонилирование эндотелия, рекрутирование лейкоцитов и аллергическое воспаление [28, 29]. Эти данные определяют потенциальные мишени для возможного выбора медикаментозного лечения при АД.

Согласно разработанной модели логистической регрессии, серотонин является значимым (p=0,009) предиктором достижения улучшения состояния в терапии АД наряду со SCORAD и возрастом пациента. При этом высокие значения уровня серотонина ассоциированы с невозможностью достижения пациентом легкой формы АД (EASI <6) в процессе лечения. Таким образом, согласно разработанной модели логистической регрессии, на этапе скрининга больного с АД можно предположить, что чем больше окажется концентрация серотонина в сыворотке крови больного, чем выше индекс тяжести заболевания SCORAD и чем старше пациент, тем ниже эффективность лечения. Идентификация биохимических биомаркеров позволяет определить возможный риск развития заболевания, а также прогнозировать возможное прогрессирование АД, оценивать активность заболевания и клинический ответ на проводимую терапию. Разработанная математическая модель (p<0,0001) для оценки вероятности достижения легкой формы АД, а также анализ влияния различных биохимических процессов на физиологические и патологические процессы в коже являются перспективным направлением в диагностике АД и прогнозировании тяжести его течения [30].

При рассмотрении отдельных моментов терапии АД было показано, что лечение флуоксетином из-

меняет секрецию цитокинов, включая ингибирование аллерген-индуцированной продукции IL-4 и IL-13 [31, 32]. K.M. Aberg и соавт. сообщили, что психологический стресс усиливает тяжесть течения АД, обусловленного кожной инфекцией, за счет снижения уровней двух наиболее важных антимикробных пептидов, cathelin-related и beta-defensin-3, в эпидермисе, тем самым уменьшая их доставку в ламеллярные тельца [15]. Системные глюкокортикостероиды оказывают свое действие через активацию цитоплазматических ГК-рецепторов, которые модулируют цитокины, хемокины и липидные медиаторы (PLA2, простагландины и лейкотриены), а также оксид азота и пути передачи сигнала, такие как ядерный фактор каппа B. Системные глюкокортикостероиды уменьшают отек, миграцию лейкоцитов и фагоцитоз [33].

Антидепрессанты, атипичные нейролептики и ингибиторы моноаминоксидазы, назначаемые при лечении тревоги или депрессии, оказывают кроме того антимикробное и иммуномодулирующее действие.

С учетом полученных данных исследования о более высоком уровне серотонина в сыворотке крови при обострении АД в качестве ключевого момента терапии могут быть использованы препараты, обладающие антисеротониновой активностью.

Заключение

Можно предположить, что комплексная терапия, включающая анализ содержания нейромедиаторов в сыворотке крови, может стать перспективным направлением лечения АД. При этом необходимо проводить динамическое наблюдение за пациентами с обязательным определением содержания нейромедиаторов в крови.

Для подбора оптимальной схемы лечения АД целесообразно изучение особенностей патогенеза АД с учетом определения степени тяжести заболевания и выявления содержания нейромедиаторов в сыворотке крови как маркеров тяжести течения заболевания. Данный подход представляется актуальным и перспективным для возможного прогнозирования заболеваний кожи и выбора терапевтических мишеней при назначении лекарственной терапии.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Д.А. Мухачева, К.И. Разнатовский, А.В. Соболев
Сбор и обработка материала — Д.А. Мухачева
Статистическая обработка данных — Д.А. Мухачева
Написание текста — Д.А. Мухачева
Редактирование — Д.А. Мухачева, К.И. Разнатовский, А.В. Соболев

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contributions:
The concept and design of the study — D.A. Mukhacheva, K.I. Raznatovsky, A.V. Sobolev
Collecting and interpreting the data — D.A. Mukhacheva
Statistical analysis — D.A. Mukhacheva
Drafting the manuscript — D.A. Mukhacheva
Revising the manuscript — D.A. Mukhacheva, K.I. Raznatovsky, A.V. Sobolev

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, Axon E, Lax SJ, Flohr C, Drucker AM, Gerbens L, Ferguson J, Ibbotson S, Dawe RS, Garritsen F, Brouwer M, Limpens J, Prescott LE, Boyle RJ, Spuls PI. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10):CD013870. PMID: 34709669; PMCID: PMC8552896. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013870.pub2
2. Deleanu D, Nedelea I. Biological therapies for atopic dermatitis: An update. *Exp Ther Med*. 2019;17(2):1061-1067. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30679974; PMCID: PMC6327672. https://doi.org/10.3892/etm.2018.6989
3. Chen Y, Chen W. Genome-Wide Integration of Genetic and Genomic Studies of Atopic Dermatitis: Insights into Genetic Architecture and Pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2022;142(11):2958-2967.e8. Epub 2022 May 14. PMID: 35577104. https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.04.021
4. Катунина О.Р., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Иноятова Л.А. Роль нейромедиаторов в развитии воспаления в коже больных атопическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013;89(5):91-101. Katunina OR, Chikin VV, Znamenskaya LF, Inoyatova LA. Role of neuromediators in the development of skin inflammation in patients with atopic dermatitis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2013;89(5):91-101. (In Russ.). https://doi.org/10.25208/vdv575
5. Wang F, Trier AM, Li F, Kim S, Chen Z, Chai JN, Mack MR, Morrison SA, Hamilton JD, Baek J, Yang TB, Ver Heul AM, Xu AZ, Xie Z, Dong X, Kubo M, Hu H, Hsieh CS, Dong X, Liu Q, Margolis DJ, Ardeleanu M, Miller MJ, Kim BS. A basophil-neuronal axis promotes itch. *Cell*. 2021;184(2):422-440.e17. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33450207; PMCID: PMC7878015. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.033
6. Орлова Е.А., Кандрашкина Ю.А., Костина Е.М. Нейроиммунные взаимодействия в патогенезе атопического дерматита: современное состояние проблемы. *Фарматека*. 2021;28(8):27-33. Orlova EA, Kandrashkina JuA, Kostina EM. Neuroimmune interactions in the pathogenesis of atopic dermatitis: the current state of the problem. *Farmateka*. 2021;28(8):27-33. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.27-33
7. Смольянникова В.А., Кубанова А.А., Карамова А.Э., Нефедова М.А., Чикин В.В. Роль экспрессии нейропептидов, нейротрофинов и их рецепторов в коже в патогенезе дерматозов. *Архив патологии*. 2015;77(4):33-39. Smolyannikova VA, Kubanova AA, Karamova AE, Nefedova MA, Chikin VV. Role of the skin expression of neuropeptides, neurotrophins and their receptors in the pathogenesis of dermatoses. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2015;77(4):33-39. PMID: 26485778. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/patol201577433-39
8. Шандра А.А., Шухтин В.В. Атопический дерматит и взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем. *Дерматологія та венерологія*. 2015;2(68):30-41. Shandra AA, Shukhtin VV. Atopic dermatitis and the interaction of the nervous, endocrine and immune systems. *Dermatologiya ta venerologiya*. 2015;2(68):30-41. (In Russ.).

9. Szilveszter KP, Németh T, Mócsai A. Tyrosine Kinases in Autoimmune and Inflammatory Skin Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1862. PMID: 31447854; PMCID: PMC6697022. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01862
10. Sun PY, Li HG, Xu QY, Zhang Z, Chen JW, Shen YH, Qi X, Lu JF, Tan YD, Wang XX, Li CX, Yang MY, Ma YZ, Lu Y, Xu TL, Shen JW, Li WG, Guo YF, Yao ZR. Lidocaine alleviates inflammation and pruritus in atopic dermatitis by blocking different population of sensory neurons. *Br J Pharmacol*. 2023;180(10):1339-1361. Epub 2023 Jan 08. PMID: 36521846. https://doi.org/10.1111/bph.16012
11. Losasso V, Agarwal K, Waskar M, Majumdar A, Crain J, Winn M, Hoptroff M. Small molecules enhance the potency of natural antimicrobial peptides. *Biophys J*. 2022;121(3):491-501. Epub 2021 Dec 24. PMID: 34954157; PMCID: PMC8822605. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.12.029
12. Key FM, Khadka VD, Romo-González C, Blake KJ, Deng L, Lynn TC, Lee JC, Chiu IM, García-Romero MT, Lieberman TD. On-person adaptive evolution of Staphylococcus aureus during treatment for atopic dermatitis. *Cell Host Microbe*. 2023;31(4):593-603.e7. PMID: 37054679; PMCID: PMC10263175. https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.03.009
13. Climent E, Martinez-Blanch JF, Llobregat L, Ruzafa-Costas B, Carrión-Gutiérrez MÁ, Ramírez-Boscá A, Prieto-Merino D, Genovés S, Codoñer FM, Ramón D, Chenoll E, Navarro-López V. Changes in Gut Microbiota Correlates with Response to Treatment with Probiotics in Patients with Atopic Dermatitis. A Post Hoc Analysis of a Clinical Trial. *Microorganisms*. 2021;9(4):854. PMID: 33921166; PMCID: PMC8071520. https://doi.org/10.3390/microorganisms9040854
14. Li Y, Chen L, Du Y, Huang D, Han H, Dong Z. Fluoxetine Ameliorates Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions in BALB/c Mice through Reducing Psychological Stress and Inflammatory Response. *Front Pharmacol*. 2016; 7:318. PMID: 27679577; PMCID: PMC5020056. https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00318
15. Aberg KM, Radek KA, Choi EH, Kim DK, Demerjian M, Hupe M, Kerbleski J, Gallo RL, Ganz T, Mauro T, Feingold KR, Elias PM. Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice. *J Clin Invest*. 2007;117(11):3339-3349. PMID: 17975669; PMCID: PMC2045593. https://doi.org/10.1172/JCI31726
16. Hanoodi M, Mittal M. *Methotrexate*. 2023 Aug 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32310574.
17. Мухачева Д.А., Разнатовский К.И. Изменение содержания нейромедиаторов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом. *Проблемы медицинской микологии*. 2022;24(2):106. EDN MGCTMN. Muhacheva DA, Raznatovskij KI. Changes in the content of neurotransmitters in the blood serum of patients with atopic dermatitis. *Problemy meditsinskoj mikologii*. 2022;24(2):106. (In Russ.).
18. Desmet SJ, De Bosscher K. Glucocorticoid receptors: finding the middle ground. *J Clin Invest*. 2017;127(4):1136-1145. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28319043; PMCID: PMC5373866. https://doi.org/10.1172/JCI88886
19. Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, Beck K, Liao W, Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(9):2129-2139. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30785362; PMCID: PMC6773424. https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1582403
20. Balevi A, Üstüner P, Kakşi SA, Özdemir M. Narrow-band UV-B phototherapy: an effective and reliable treatment alternative for extensive and recurrent pityriasis versicolor. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(3):252-255. Epub 2017 Nov 09. PMID: 28984153. https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1364690
21. Ahmed Asim S, Ahmed S, Us-Sehar N. Psoralen-ultraviolet A treatment with Psoralen-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *Pak J Med Sci*. 2013;29(3):758-761. PMID: 24353623; PMCID: PMC3809278. https://doi.org/10.12669/pjms.293.2622
22. Yu J, Luo Y, Zhu Z, Zhou Y, Sun L, Gao J, Sun J, Wang G, Yao X, Li W. A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2108-2119.e12. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30578876. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.036
23. Fang Z, Li L, Liu X, Lu W, Zhao J, Zhang H, Chen W. Strain-specific ameliorating effect of *Bifidobacterium longum* on atopic dermatitis in mice. *Journal of Functional Foods*. 2019;60:103426. ISSN 1756-4646. https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103426
24. Fang Z, Pan T, Li L, Wang H, Zhu J, Zhang H, Zhao J, Chen W, Lu W. *Bifidobacterium longum* mediated tryptophan metabolism to improve atopic dermatitis via the gut-skin axis. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2044723. PMID: 35239463; PMCID: PMC8903757. https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2044723
25. Zinkevičienė A, Kainov D, Girkontaitė I, Lastauskienė E, Kvedarienė V, Fu Y, Anders S, Velagapudi V. Activation of Tryptophan and Phenylalanine Catabolism in the Remission Phase of Allergic Contact Dermatitis: A Pilot Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;170(4):262-268. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27771694. https://doi.org/10.1159/000450789
26. Maffei ME. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):181. PMID: 33375373; PMCID: PMC7796270. https://doi.org/10.3390/ijms22010181
27. Rasul A, El-Nour H, Lonne-Rahm SB, Fransson O, Johansson C, Johansson B, Zubeidi M, Seeberg E, Djurfeldt DR, Azmitia EC, Nordlind K. Serotonergic Markers in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(6): 732-736. PMID: 26831833. https://doi.org/10.2340/00015555-2354
28. Beyer L, Kabatas AS, Mommert S, Stark H, Werfel T, Gutzmer R, Schaper-Gerhardt K. Histamine Activates Human Eosinophils via H_2R and H_4R Predominantly in Atopic Dermatitis Patients. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18): 10294. PMID: 36142206; PMCID: PMC9499661. https://doi.org/10.3390/ijms231810294
29. Schjødt MS, Gürdeniz G, Chawes B. The Metabolomics of Childhood Atopic Diseases: A Comprehensive Pathway-Specific Review. *Metabolites*. 2020; 10(12):511. PMID: 33339279; PMCID: PMC7767195. https://doi.org/10.3390/metabo10120511
30. Szelest M, Walczak K, Plech T. A New Insight into the Potential Role of Tryptophan-Derived AhR Ligands in Skin Physiological and Pathological Processes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1104. PMID: 33499346; PMCID: PMC7865493. https://doi.org/10.3390/ijms22031104
31. Kiecka A, Szczepanik M. The potential action of SSRIs in the treatment of skin diseases including atopic dermatitis and slow-healing wounds. *Pharmacol Rep*. 2022;74(5):947-955. Epub 2022 Oct 07. PMID: 36203121; PMCID: PMC9584846. https://doi.org/10.1007/s43440-022-00423-7
32. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, Eichenfield LF, Forsha DW, Rees WC, Simpson EL, Spellman MC, Stein Gold LF, Zaenglein AL, Hughes MH, Zane LT, Hebert AA. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):494-503.e6. Epub 2016 July 11. Erratum in: *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):777. PMID: 27417017. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.046
33. Montes-Torres A, Llamas-Velasco M, Pérez-Plaza A, Solano-López G, Sánchez-Pérez J. Biological Treatments in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2015;4(4):593-613. PMID: 26239349; PMCID: PMC4470158. https://doi.org/10.3390/jcm4040593

Поступила в редакцию 30.01.2024
Received 30.01.2024
Отправлена на доработку 07.02.2024
Revision received 07.02.2024
Принята к печати 02.07.2024
Accepted 02.07.2024