

Роль неспецифических факторов риска при atopическом дерматите

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-5-11>

Статья поступила 12.01.2024

Статья принята в печать 15.02.2024

УДК 616.5-002+616-053.2

**Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы заявляют о конфликте интересов. Автор входит в редакционную коллегию журнала: Мачарадзе Д. Ш.

Мачарадзе Д. Ш.¹, Рассанова Е. А.², Руженцова Т. А.¹, Галанина А. В.³, Малышев В. С.⁴¹ ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Россия² ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112, Россия³ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Россия⁴ ООО «Фидес Лаб», 127106, г. Москва, Алтуфьевское ш., д. 9, Россия**Мачарадзе Дали Шотаевна** — д. м. н., в. н. с. клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, ORCID ID: 0000-0001-5999-7085, e-mail: dalim_a@mail.ru.**Рассанова Екатерина Андреевна** — ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0005-5298-056X, e-mail: ekaterinarassanova@yandex.ru.**Руженцова Татьяна Александровна** — д. м. н., зам. директора по клинической работе ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, ORCID ID: 0000-0002-6945-2019, e-mail: ruzhencova@gmail.com.**Галанина Алена Васильевна** — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-1670-0506, e-mail: alenagalanina@yandex.ru.**Малышев Владимир Сергеевич** — д. б. н., зав. Лабораторией ООО «Фидес Лаб», ORCID ID: 0009-0009-5351-4893, e-mail: com.delafere@mail.ru.**Аннотация**

Увеличение распространенности atopического дерматита (АтД) за последние десятилетия свидетельствует о том, что факторы окружающей среды играют важную роль в этиологии и патогенезе заболевания. Неспецифические факторы относятся к внешним (или экспосомным) факторам и включают человеческие и природные факторы, влияющие на здоровье популяции: например, социально-экономический статус больного; климат, в том числе температуру воздуха, воздействие ультрафиолетового излучения, загрязнение воздуха; а также проживание в городе или сельской местности. Несмотря на то, что в исследованиях показано влияние этих факторов на течение АтД, в целом ни один из них достоверно не увеличивает или не снижает риск развития заболевания. В этом обзоре кратко обсуждаются исследования, посвященные роли неспецифических внешних факторов риска и их влиянию на развитие и течение АтД у детей и взрослых.

Ключевые слова: atopический дерматит, неспецифические факторы риска, климат, социально-экономические условия, городская/сельская среда.

Для цитирования: Мачарадзе ДШ, Рассанова ЕА, Руженцова ТА, Галанина АВ, Малышев ВС. Роль неспецифических факторов риска при atopическом дерматите. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 1: 5-11. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-5-11>

Role of nonspecific risk factors in atopic dermatitis

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-5-11>

Received 12.01.2024

The article is accepted for publication 15.02.2024

Conflict of Interest:

The authors state that there is no external funding for the study.

The authors declare a conflict of interest. The author is member of the editorial board of the journal: Dali Sh. Macharadze.

Для корреспонденции:

Мачарадзе Дали Шотаевна, д. м. н., в. н. с. клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора.

Адрес: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10.

E-mail: dalim_a@mail.ru.

For correspondence:

Dali Sh. Macharadze, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky Rospotrebnadzor.

Address: 10 Admiral Makarov st., Moscow, 125212, Russia.

E-mail: dalim_a@mail.ru.

Dali Sh. Macharadze¹, Ekaterina A. Rassanova², Tatyana A. Ruzhentsova¹, Alena V. Galanina³, Vladimir S. Malyshev⁴

¹ Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky Rospotrebnadzor, 10 Admiral Makarov st., Moscow, 125212, Russia.

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 112 K. Marx st., Kirov, 610998, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N. I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia

⁴ «FIDES Lab», Limited Liability Company, 9 Altufyevskoe shosse, Moscow, 127106, Russia

Dali Shotaevna Macharadze — Doc. Sci., Leading Researcher of Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky Rospotrebnadzor, ORCID ID: 0000-0001-5999-7085, e-mail: dalim_a@mail.ru.

Ekaterina Andreyevna Rassanova — assistant of the Department of pediatrics Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kirov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, ORCID ID: 0009-0005-5298-056X, e-mail: ekaterinarassanova@yandex.ru.

Tatyana Alexandrovna Ruzhentsova — Doc. Sci., Deputy Director of Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky Rospotrebnadzor, ORCID ID: 0000-0002-6945-2019, e-mail: ruzhencova@gmail.com.

Alena Vasilevna Galanina — Doc. Sci., Professor of Department of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N. I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID: 0000-0003-1670-0506, e-mail: alenagalanina@yandex.ru.

Vladimir Sergeevich Malyshev — Doc. Sci. (Biol.), Head of the Lab Department of «FIDES Lab», Limited Liability Company, ORCID ID: 0009-0009-5351-4893, e-mail: com.delafere@mail.ru.

Annotation

The increasing prevalence of atopic dermatitis (AD) over recent decades suggests that environmental factors play an important role in the etiology and pathogenesis of the disease. Nonspecific factors refer to external (or exposomal) factors and include human and natural factors that influence the health of a population: for example, the socioeconomic status of the patient; climate, including air temperature, exposure to ultraviolet radiation, air pollution; and living in a city or rural area. Although studies have shown the influence of these factors on the course of AD, in general, none of them significantly increases or decreases the risk of developing the disease. This review briefly discusses studies on the role of nonspecific environmental risk factors and their impact on the course of AD in children and adults.

Keywords: atopic dermatitis, nonspecific risk factors, climate, socio-economic conditions, urban/rural environment.

For citation: Macharadze DSh, Rassanova EA, Ruzhentsova TA, Galanina AV, Malyshev VS. Role of nonspecific risk factors in atopic dermatitis. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2024; 1: 5-11. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-5-11>

На патогенез атопического дерматита (АтД) различными путями влияют многие факторы внешней среды (т. е. экспосомы) [1–3]. Внешние (экспосомные) факторы подразделяются на *неспецифические*, или *общую внешнюю среду*, (человеческие и природные факторы, влияющие на здоровье популяции, — климат, городская среда и социально-экономические условия жизни); *специфические* (влажность воздуха, ультрафиолетовое (УФ) излучение, аллергены, микробы, диета, табак и другие загрязняющие вещества) и *внутреннюю среду, зависящую от хозяина* (взаимодействие между клетками организма, например микробиота кожи и кишечника; воспаление и окислительный стресс) [2, 3].

По последним данным, механизмы, ответственные за начало и обострение АтД, включают взаимодействие между генами и эпителиальным барьером; иммунные нарушения; дисбиоз кожи, а также воздействие различных факторов окружающей среды [4, 5]. Из-за нарушения функции

кожного барьера, в том числе вследствие генетических дефектов (включая мутации филаггрина), облегчается пенетрация аллергенов и инфекционных агентов в кожу [6].

Согласно новой концепции — «*гипотезе эпителиального барьера*» — воспаление в эпителиальном слое, который покрывает поверхность кожи, а также дыхательного, урогенитального и желудочно-кишечного тракта развивается, прежде всего, при проживании больных в условиях городской среды [1]. Активация эпителиальных клеток и высвобождение таких цитокинов, как IL-33, IL-25, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) и др., при воздействии аллергенов, инфекционных агентов или повреждении тканей из-за зуда кожи, вызывают иммунные реакции Th2-типа [7, 8]. Хотя основным в патогенезе АтД считают ось Th2, недавние исследования подтверждают вовлечение дополнительных иммунных путей, в том числе Th1, Th17 и Th22-лимфоцитов [7, 8]. Вследствие нарушения барьерной функции эпи-

теля из-за внешних факторов происходит также изменение структуры микробиома; в сочетании с нарушением иммунорегуляции все это влияет на поддержание хронического воспаления в коже [2, 4–6].

Любой из экспосомных факторов может быть причиной обострения или триггером АтД. Наиболее значима роль внешних факторов (например, загрязнения воздуха и климата) у детей с вариантами мутации филагтрина, имеющих очаги поражения на открытых участках кожи (лицо, руки, шея) [6]. Известный американский ученый Leung D. считает, что другими не менее значимыми триггерами при АтД являются *S. aureus*, вирус простого герпеса, стресс и аллергены [4].

Хотя влияние различных факторов риска в развитии АтД показано во многих исследованиях и подтверждено в экспериментальных условиях, их роль в запуске атопического марша еще не определена [7].

Между тем изучено большое разнообразие факторов риска при АтД, главным образом, у детей: начиная от питания и заканчивая отдельными внешними и внутренними, в том числе в различные периоды (пре- и постнатальном) развития ребенка [8].

Во многих случаях исключение воздействия определенных триггеров пациенты используют для контроля активности своего заболевания. Среди множества факторов окружающей среды, которые оказывают влияние на течение АтД, некоторые даже могут играть защитную роль (например, потребление непастеризованного молока) [2, 3].

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Урбанизация, загрязнение воздуха и изменения климата — это те глобальные факторы, которые влияют на здоровье населения во всем мире, в отличие от локальных, одним из которых является, в частности, система здравоохранения в конкретных регионах.

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Доступность и качество медицинской помощи различаются в зависимости от экономического развития страны проживания, социального статуса, расы и этнической принадлежности, в том числе больных АтД [9]. Понятно, что препятствиями для получения высококвалифицированной по-

мощи являются отсутствие врачей-специалистов и даже медицинских учреждений с современной инфраструктурой [2]. Также, если пациент принадлежит к экономически бедной семье или живет в условиях с ограниченным доступом к образованию, это напрямую влияет на эффективность лечения, в том числе возможность приобретения им необходимых лекарственных средств. В частности, у больных бронхиальной астмой вышеперечисленные социально-экономические условия приводят к увеличению воздействия аллергенов и развитию более частых и тяжелых приступов заболевания [10]. Также ветхое и старое жилье, а также проживание в экологически неблагоприятных районах были связаны с повышенной распространенностью и более тяжелым течением АтД у больных [9, 11]. С другой стороны, в однородной по этнической принадлежности и географическому происхождению популяции (чернокожее население Южной Африки) было выявлено снижение риска АтД у детей, проживающих в сельской местности [12]. Уже давно известно, что колонизация кожи *S. aureus* является фактором риска, с которым исследователи связывают степень тяжести АтД, аллергическую сенсibilизацию и нарушение барьерной функции эпидермиса [4–6].

Интересно отметить, что даже среди детей с бронхиальной астмой самые высокие показатели положительных культур кожи на *S. aureus* чаще встречались у тех, кто проживал в городе и в семьях с низким финансовым доходом [13]. С низким социально-экономическим статусом пациента связан также уровень загрязнителей воздуха, особенно внутри помещений [14]. В свою очередь, препятствия к доступу качественного медицинского обслуживания из-за социально-экономических проблем могут способствовать развитию стресса у больных [8].

ГОРОДСКОЙ/СЕЛЬСКИЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

Как возможное объяснение роста аллергических заболеваний уже давно обсуждается гипотеза гигиены: в частности, замечено, что самый низкий риск развития АтД имеет младший ребенок среди братьев и сестер; или риск АтД снижается у младенцев, посещающих детский сад в течение первого года жизни [15].

Другие доказательства, подтверждающие важность факторов окружающей среды при АтД, включают экологические различия между горо-

дом и деревней. Считают, что заболеваемость АтД чаще встречается среди больных, проживающих в городе, по сравнению с сельскими или пригородными районами [3]. Однако по данным мета-анализа, проведенного еще в 2010 г. Schram M. и соавт., из 26 включенных в анализ исследований в 11 показана значительно более высокая распространенность АтД у больных, проживающих в городе; в 14 — такой связи не обнаружено, и лишь в 1 исследовании обнаружена более низкая частота встречаемости АтД у больных, проживающих в городе [16]. Тем самым данный сравнительный анализ подчеркивает потенциальную роль различных факторов окружающей среды в развитии АтД.

Хотя точно не ясно, что это за факторы, одно из объяснений связано с воздействием на здоровье человека сельскохозяйственных животных. Кроме того, продемонстрирована связь определенных элементов сельского образа жизни (особенно потребление непастеризованного молока) с уменьшением распространенности АтД [17, 18]. Представляет интерес исследование, проведенное совместно финскими и российскими учеными в популяции детей, проживающих в генетически однородном, но экономически отличающемся регионе Карелии на российско-финской границе [19]. Сравнительный анализ выявил в 3–10 раз более высокую распространенность аллергических заболеваний (бронхиальная астма, поллиноз, АтД, ринит, а также атопическая сенсibilизация) в Финляндии, чем в российской Карелии, причем эти закономерности сохранялись на протяжении 10 лет наблюдения [19]. Контрастно отличались также микробиом кожи и бактериально-грибковое содержание в назальной слизи с преобладанием рода *Acinetobacter* у детей, проживающих в России.

Кроме того, нарушения кишечного микробиома, особенно в раннем возрасте, могут влиять на иммунитет человека и патогенез атопии (развитие толерантности или сенсibilизации). Изменения микробиоценоза в городских условиях, прием антибиотиков, снижение воздействия сельскохозяйственных и (или) отсутствие домашних животных приводит к низкому воздействию эндотоксинов и увеличению Th2-клеток в эпителиальной и слизистой оболочках у больных аллергическими заболеваниями [20].

С проживанием в городской среде связывают также прогрессирование АтД и развитие атопиче-

ской мультиморбидности у детей, имеющих в анамнезе атопию у родителей, мутации филаггрина и аллергическую полисенсibilизацию [21].

КЛИМАТ

Одной из причин повышения распространенности АтД в индустриально развитых странах считают глобальные изменения климата: в частности, повышение температуры воздуха и увеличение выбросов парниковых газов, что приводит к изменениям уровней атмосферного УФ-излучения и влажности воздуха [22]. Кроме того, изменения климата (засухи; массовое перемещение людей из новых непригодных для жизни районов и т. п.) наиболее сильно угрожают здоровью людей, проживающих в странах с низким и средним уровнем дохода.

Факторы климата (температура и влажность воздуха, осадки, УФ-излучение и т. п.) характеризуются сильной сезонностью, и все они, безусловно, влияют на кожу. В частности, как локальные, так и глобальные изменения температуры наружного воздуха могут быть связаны с тяжестью кожных проявлений у больных АтД (хотя нельзя исключать одновременную связь этих факторов с другими).

В то же время данные о связи между температурой воздуха и распространенностью АтД противоречат друг другу, возможно, из-за различных методов анализа или критериев для определения холодной или жаркой погоды. В нескольких исследованиях было показано, что как высокая, так и низкая температура воздуха связаны с обострением АтД у наблюдаемых больных [23–28]. Так, в США, где один из самых разнообразных климатов в мире, частота амбулаторных посещений была самой высокой у взрослых и детей с АтД, проживающих на востоке страны, где наиболее низкая температура, и достигала пика зимой [23]. По другим данным, только холодная или, напротив, жаркая погода связаны с обострением АтД [24, 25].

Наиболее логично ожидать уменьшения распространенности АтД в регионах с более высокой температурой воздуха [22, 24]. Обычно люди, живущие в более теплом климате, больше времени проводят на открытом воздухе, и, следовательно, воздействие УФ-лучей может оказывать защитный эффект на кожу [23]. С другой стороны, больные с установленным диагнозом АтД плохо переносят высокую температуру воздуха, поскольку тепло может спровоцировать потоотделение. Как прави-

ло, с появлением пота, который может оказывать раздражающее действие на кожу и способствовать воспалению Th2-типа, зуд кожи усиливается. Больше всего на перепады температуры реагируют дети с АтД, у которых более тяжелые симптомы отмечаются весной, осенью и зимой [25].

Несмотря на то что воздействие солнца оказывает благотворное влияние на кожу (УФ-лучи способствуют повышению уровня антимикробных пептидов в коже, модулируют состав микробиоты кожи и т. п.), в некоторых исследованиях выявлена связь плохо контролируемого АтД и более высокой температурой воздуха, в том числе у детей [26–28].

Плохо переносят пациенты с АтД также крайне холодную погоду, что может привести к сухости и зуду кожи. Низкие температуры воздуха могут способствовать продукции Th2-цитокинов и влиять на активность тучных клеток в коже, что сильно коррелирует с воспалением и нарушением эпидермального барьера кожи [29].

Весьма существенное влияние климата на течение АтД продемонстрировано в двух исследованиях. Так, перемещение детей в возрасте 4–13 лет с тяжелым АтД, проживающих в Норвегии (субарктический/умеренный климат), на 4 недели в субтропический климат на Гран-Канари привело к достоверному улучшению кожных симптомов по шкале SCORAD и качества жизни, а также уменьшению потребности в местных стероидах через 1 и 3 месяца [30].

У взрослых больных АтД, проходивших санаторное лечение в швейцарском высокогорном районе Давоса, также отмечено быстрое снижение интенсивности зуда кожи [24].

Важно учитывать влияние на АтД других последствий изменения климата (холодные и сухие погодные условия, наводнения и т. п.) [31, 32]. Ученые считают, что глобальное потепление будет сопровождаться наводнениями из-за таяния полярных льдов, повышения уровня моря и более длительных дождей. Так, в период наводнений, происшедших на Тайване, наблюдалось достоверное повышение обращений в отделения неотлож-

ной помощи детей в возрасте 0–12 лет, страдающих АтД [25].

Изменения климата и глобального потепления будут, вероятно, способствовать увеличению в воздухе концентраций таких аэроаллергенов, как пыльца, грибы, а также на продолжительность опыления растений и аллергенность самой пыльцы [30–33]. Показано, что более высокая температура воздуха связана с продлением сезона цветения растений, а более высокие уровни CO₂ способствуют увеличению биомассы продуцированной пыльцы и их аллергенов. В частности, повышение уровня поллютантов в воздухе вызывает изменения в аллергенности пыльцы амброзии [33]. Это в конечном итоге усугубляет аллергенную нагрузку у больных сезонным риноконъюнктивитом. В своем исследовании Krämer U. и соавт. подтвердили ухудшение кожных симптомов в летнее время у детей с АтД, имеющих сенсibilизацию к пыльце трав [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние различных экспосомных факторов на развитие и течение АтД установлено во многих исследованиях. Однако, по данным литературы, наиболее изучены вопросы, касающиеся специфических экспосомных факторов, в том числе их воздействия в пренатальный и ранний периоды жизни ребенка (тип вскармливания, воздействие загрязнителей воздуха, в том числе табачного дыма, уровень витамина D, контакт с домашними животными и т. п.). Хотя проведенные исследования показывают влияние неспецифических экспосомных факторов тоже на клинические проявления АтД, в целом никакие из них достоверно не увеличивают или, напротив, не снижают риск возникновения заболевания у детей.

Несомненно, на вышеперечисленные неспецифические факторы модулирующее влияние могут оказывать другие факторы. В частности, вирусы, аллергены, антиоксиданты, различные поллютанты и т. п., которые тесно взаимосвязаны с окружающей средой. Эти и другие вопросы требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021; 21 (11): 739–751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>.
2. Sözen ZC, Cevhertas L, Nadeau K et al. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (6): 1517–1528. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.024>.

3. Narla S, Silverberg JI. The Role of Environmental Exposures in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020; 20 (12): 74. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00971-z>.
4. Leung D. Atopic dermatitis: age and race do matter! *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1265–1267. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.011>
5. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2022; 21 (1): 21–40. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00266-6>.
6. Carson C, Rasmussen M, Thyssen J et al. Clinical presentation of atopic dermatitis by filaggrin gene mutation status during the first 7 years of life in a prospective cohort study. *PLoSOne.* 2012; 7: e48678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048678>.
7. Wegienka G, Zoratti E, Cole Johnson C. The role of the early-life environment in the development of allergic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35: 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.002>.
8. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13 (1): 15–26. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1212660>.
9. Wan J, Oganisian A, Spieker A et al. Racial/Ethnic Variation in Use of Ambulatory and Emergency Care for Atopic Dermatitis among US Children. *J Invest Dermatol.* 2019; 139 (9): 1906–1913. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.024>.
10. Kopel LS, Phipatanakul W, Gaffin J. Social disadvantage and asthma control in children. *Paediatr Respir Rev.* 2014; 15 (3): 256–262; quiz 262-3. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.04.017>.
11. McKenzie C, Silverberg JI. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123 (2): 173–178. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.014>.
12. Levin ME, Botha M, Basera W et al. Environmental factors associated with allergy in urban and rural children from the South African Food Allergy (SAFFA) cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (1): 415–426. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.048>.
13. Davis ME, Ludwig S, Brigham E et al. Effect of home exposure to *Staphylococcus aureus* on asthma in adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (1): 402–405. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.031>.
14. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020; 75 (1): 63–74. <https://doi.org/10.1111/vce.1394>.
15. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol* 2011; 41: 1–34. <https://doi.org/10.1159/000323290>.
16. Schram ME, Tedja AM, Spijker R. et al. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol.* 2010; 162 (5): 964–973. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.0968>.
17. Burbank AJ, Sood AK, Kesic M et al. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.010>.
18. Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117 (6): 1374–1381. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.008>.
19. Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47 (5): 665–674. <https://doi.org/10.1111/cea.12895>.
20. Glatthardt T, van Tilburg Bernardes E, Arrieta M-C. The mycobiome in atopic diseases: Inducers and triggers. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 152: 1368–1375. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.10.006>.
21. Irvine A, Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. *Br J Dermatol.* 2019; 181 (5): 895–906. <https://doi.org/10.1111/bjd.17766>.
22. Fleischer Jr AB. Atopic dermatitis: the relationship to temperature and seasonality in the United States. *Int J Dermatol.* 2019; 58: 465–471. <https://doi.org/10.1111/ijd.14289>.
23. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol.* 2013; 133 (7): 1752–1759. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.19>.
24. Vocks E, Busch R, Fröhlich C et al. Influence of weather and climate on subjective symptom intensity in atopic eczema. *Int J Biometeorol.* 2001; 45 (1): 27–33. <https://doi.org/10.1007/s004840000077>.
25. Kim M, Kim YM, Lee J. Seasonal variation and monthly patterns of skin symptoms in Korean children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy and Asthma Proceedings.* 2017; 38: 294–299. <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4055>.
26. Kathuria P, Silverberg JI. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27 (5): 478–485. <https://doi.org/10.1111/pai.12543>.
27. Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004–2012. *J Invest Dermatol.* 2014; 134 (1): 51–57. [10.1038/jid.2013.274](https://doi.org/10.1038/jid.2013.274).

28. Coates SJ, Enbiale W, Davis MDP, Andersen LK. The effects of climate change on human health in Africa, a dermatologic perspective: a report from the International Society of Dermatology Climate Change Committee. *Int J Dermatol*. 2020; 59 (3): 265–278. <https://doi.org/10.1111/ijd.14759>.
29. Maglie R, Souza Monteiro de Araujo D. et al. The role of TRPA1 in skin physiology and pathology. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (6): 3065. <https://doi.org/10.3390/ijms22063065>.
30. Krämer U, Weidinger S, Darsow U et al. Seasonality in symptom severity influenced by temperature or grass pollen: results of a panel study in children with eczema. *J Invest Dermatol*. 2005; 124 (3): 514–523. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23625>.
31. Byremo G, Rød G, Carlsen KH. Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy*. 2006; 61 (12): 1403–1410. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01209>.
32. Chen NT, Chen MJ, Wu CD, Guo YL. Emergency room visits for childhood atopic dermatitis are associated with floods? *Sci Total Environ*. 2021; 773: 145435. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145435>.
33. El Kelish A, Zhao F, Heller W et al. Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen allergenicity: SuperSAGE transcriptomic analysis upon elevated CO2 and drought stress. *BMC Plant Biol*. 2014; 14: 176. <https://doi.org/10.1186/1471-2229-14-176>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Мачарадзе Д. Ш. — разработка дизайна статьи, написание текста, редактирование текста.

Рассанова Е. А., Руженцова Т. А., Галанина А. В., Малышев В. С. — сбор литературных данных по теме статьи.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Dali Sh. Macharadze — article design development, text writing, text editing.

Ekaterina A. Rassanova, Tatyana A. Ruzhentsova, Alena V. Galanina, Vladimir S. Malyshev — collection of literary data on the topic of the article.